

03. Februar 2020

mHSPC: Zulassungserweiterung für Apalutamid + Androgendeprivationstherapie

Die Europäische Kommission (EC) hat die Zulassungserweiterung von Apalutamid (ERLEADA®) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) erteilt (1).

Die Erweiterung der Indikation des modernen Androgenrezeptor-Inhibitors von Janssen beruht auf der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie TITAN, die beim Amerikanischen Krebskongress 2019 vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert wurde (2, 3). Apalutamid + ADT verlängerte in der TITAN-Studie, an der ein breites Spektrum an mHSPC-Patienten teilnehmen konnte, im Vergleich zu Placebo + ADT das mediane Gesamtüberleben (OS; dual-primärer Endpunkt) signifikant: Das Risiko zu versterben wurde um 33% reduziert (medianes OS in beiden Armen noch nicht erreicht (NR); HR=0,67; 95%-KI: 0,51-0,89; p=0,005) (3). Die Zweijahres-Überlebensrate betrug nach einem medianen Follow-up von 22,7 Monaten im Verumarm 82,4%, im Placebo-Arm hingegen 73,5% (3).

Signifikante rPFS-Verlängerung unter Apalutamid/ADT vs. ADT

Beim zweiten dual-primären Endpunkt, dem radiographisch progressionsfreien Überleben (rPFS), ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT: Das Risiko, einen radiographischen Progress zu erleiden oder zu versterben, war um 52% reduziert (Median NR vs. 22,1 Monate; HR 0,48; 95%-KI: 0,39-0,60; p<0,001) (3). Auch bei einigen weiteren, sekundären bzw. exploratorischen Endpunkten war Apalutamid im Vergleich zu Placebo (je plus ADT) signifikant überlegen (2, 3).

Günstiges Verträglichkeitsprofil

Apalutamid zeigte ein günstiges Verträglichkeitsprofil: Die Nebenwirkungen in TITAN waren meist mild (Grad 1 und 2) und unterschieden sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht wesentlich (3). Grad-3/4-Nebenwirkungen ließen sich in beiden Studienarmen nahezu gleich häufig beobachten (42,2% vs. 40,8%) (3). Die häufigsten Grad-≥3-Nebenwirkungen, die unter Apalutamid/ADT öfter auftraten als unter Placebo/ADT, waren meist gut handhabbare Hautausschläge (6,3% vs. 0,6%) (3). Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei 8,0% und im Placebo-Arm bei 5,3% (je plus ADT) (3).

Unmet Need beim mHSPC

Für die Therapie des mHSPC gibt es zwar bereits seit einiger Zeit Optionen, beispielsweise Abirateron + Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) in Kombination mit einer ADT – dessen Zulassung gilt jedoch ausschließlich für das neu diagnostizierte mHSPC mit hohem Risiko* (4). Apalutamid ist hingegen für mHSPC-Patienten unabhängig von der Vortherapie, dem Progressionsrisiko und der Metastasenlast eine gut wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeit, d.h. eine Stratifizierung hinsichtlich Diagnosezeitpunkt und Vorliegen von Hochrisiko-Kriterien, wie für den zulassungskonformen Einsatz von Abirateron/P im mHSPC erforderlich, ist für eine zulassungskonforme Anwendung von Apalutamid nicht notwendig (3).

Auch für Docetaxel, das seit November 2019 in Kombination mit einer ADT ebenfalls zur Therapie des mHSPC zugelassen ist, kann es mehrere Hürden geben, die den Einsatz erschweren. Hierzu gehören vor dem Hintergrund

des Nebenwirkungsprofils der Chemotherapie unter anderem das oft fortgeschrittene Alter der Prostatakarzinom-Patienten und ein damit einhergehender eingeschränkter Gesundheitszustand. So waren beispielsweise in der CHAARTED-Studie zum Einsatz von Docetaxel/ADT beim mHSPC unter der Chemohormontherapie teils schwere Toxizitäten, etwa Neuropathien und höhergradige febrile Neutropenien, aufgetreten (5).

Eine Option mehr bei nachfolgender mCRPC-Therapie

Zudem sind die anderen für die mHSPC-Therapie zugelassenen Wirkstoffe – im Gegensatz zu Apalutamid – auch im nachfolgenden, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) zugelassen und können dort grundsätzlich Anwendung finden (4, 6, 7). Daher steht bei Einsatz von Apalutamid im mHSPC noch das gesamte Spektrum an Therapieoptionen im mCRPC zur Verfügung.

Bisheriger Zulassungsstatus von Apalutamid

Die Erstzulassung von Apalutamid erfolgte im Januar 2019 für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nm-CRPC, M0CRPC) mit hohem Metastasierungsrisiko (Verdopplungszeit des Werts des prostataspezifischen Antigens (PSA) ≤ 10 Monate) (7).

* Vorliegen von mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien: Gleason-Score ≥ 8 , ≥ 3 Knochenläsionen, ≥ 1 Viszeralmetastase (Definition Hochrisiko gemäß Zulassungsstudie LATITUDE) (8).

Quelle: Janssen

Literatur:

(1) <https://www.businesswire.com/news/home/20200129005336/en/>. Letzter Zugriff: 29.01.2020.

(2) Chi KN, et al. First Results From TITAN: a Phase 3 Double-Blind, Randomized Study of Apalutamide Versus Placebo in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. *J Clin Oncol*. 2019, 37(suppl; abstr 5006 & Oral Presentation). ASCO Annual Meeting 2019. Abrufbar unter: <https://meetinglibrary.asco.org/record/172902/abstract>. Letzter Zugriff: 13.01.2020.

(3) Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019, 381(1): 13-24.

(4) Fachinformation Zytiga[®], Stand Februar 2019.

(5) Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015, 373(8): 737-46.

(6) Fachinformation Taxotere[®], Stand November 2019.

(7) Aktuelle Fachinformation Erleada[®].

(8) Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017, 377(4): 352-360.