

The background is a vibrant green with abstract geometric elements. A bright sun-like circle in the top-left corner emits several light rays across the slide. A large, semi-transparent circle is positioned in the lower-left area, and another smaller semi-transparent circle is in the upper-middle area. The overall aesthetic is clean and modern.

„What´s hot in mCRPC?“

## Entscheidungshilfen für die patientenindividuelle Therapie

Dr. med Stefan Machtens

Sanofi Satellitensymposium DGU, 26. September 2018

# Gesamtüberleben im mCRPC – Wir machen Fortschritte

1990s

- Prednison (P) (M1): **12.6** mo<sup>1</sup>

2004

- TAX327 (DOC/P – M1): **18.9** mo<sup>2</sup>

2010

- TROPIC (DOC/P → CABA/P – M1): **29.4** mo<sup>3</sup>

2011

- COU-AA-301 (DOC/P → ABI/P – M1): **32.6** mo<sup>4</sup>

2013

- COU-AA-302 (ABI/P prä-DOC – M1): **34.7** mo<sup>5</sup>

2014

- PREVAIL (ENZA prä-DOC – M1): **35.3** mo<sup>6</sup>

2015

- CHAARTED (ADT+DOC – M1): **57.6** mo<sup>7</sup>

2016

- STAMPEDE (ADT+DOC/P – M1): **65** mo<sup>8</sup>

2017

- LATITUDE & STAMPEDE (ADT+ABI/P – M1): nicht erreicht

X 3

DOC: Docetaxel; CABA: Cabazitaxel; ABI: Abirateron; ENZA: Enzalutalid; P: Prednison

---

## Therapie des metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinoms



# CHAARTED versus LATITUDE - Vergleich des Gesamtüberlebens und des rPFS

	medianes Gesamtüberleben (OS)			radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)		
	HR (95% KI)	Kontrolle (Monate)	Rx (Monate)	HR (95% KI)	Kontrolle (Monate)	Rx (Monate)
LATITUDE <sup>1</sup>	0,62 (0,51-0,76)	34,7	NR	0,47 (0,39-0,55)	14,8	33,0
CHAARTED (High Volume) <sup>2</sup>	0,63 (0,50-0,79)	34,4	51,2	0,53 (0,42-0,67)	13,0	27,3

➤ ADT + Abirateron vs. ADT + Docetaxel  
 Vergleichbare Risikoreduktion für OS und rPFS = gleiche Effektivität der Therapien!

# CHAARTED versus LATITUDE - Vergleich der Patientencharakteristika

	N	Patienten-Charakteristika	
<b>LATITUDE<sup>1</sup></b>	1199	Gleason Score $\geq 8$ $\geq 3$ Knochenmetastasen viszerale Metastasen medianes Alter	97,5 % 97,5 % 17 % 67,5 Jahre
<b>CHAARTED<sup>2</sup></b>	790	Gleason Score $\geq 8$ $\geq 4$ Knochenmetastasen viszerale Metastasen medianes Alter	60 % 65 % na 24 % 63,5 Jahre

➤ Vergleichbare „high-risk“ Patientenkollektive

# STAMPEDE: ADT + DOC versus ADT + Abirateron

## Unterschiedliche AEs, vergleichbare Sicherheit

Sicherheitspopulation	DOC + ADT	ABI + ADT
Eingeschlossene Patienten in Sicherheitsanalyse	172 (91 %)	373 (> 99 %)
Grad 1 + AE	172 (100 %)	370 (99 %)
<b>Grad 3 + AE</b>	<b>86 (50 %)</b>	<b>180 (48 %)</b>
<b>Grad 3+ AEs nach Kategorien (inkl. erwartete AEs)</b>		
Endokrine Störungen (inkl. Hitzewallungen, Impotenz)	15 (9 %)	49 (13 %)
<b>Febrile Neutropenie</b>	<b>29 (17 %)</b>	3 (1 %)
<b>Neutropenie</b>	<b>22 (13 %)</b>	4 (1 %)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	9 (5 %)	33 (9 %)
<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b> (inkl. Hypertonie, MI, Herzrhythmusstörungen)	6 (3 %)	<b>32 (9 %)</b>
Magen-Darm-Erkrankungen	9 (5 %)	28 (8 %)
<b>Lebererkrankungen (inkl. erhöhte AST, erhöhte ALT)</b>	1 (1 %)	<b>32 (9 %)</b>
Allgemeine Störungen (inkl. Müdigkeit, Ödem)	18 (10 %)	21 (6 %)
Atemwegserkrankungen (inkl. Atemlosigkeit)	12 (7 %)	11 (3 %)
Nierenerkrankungen	5 (3 %)	20 (5 %)
Labor-Anomalien (inkl. Hypokalemie)	9 (5 %)	11 (3 %)

- AE: Unerwünschtes Ereignis; MI: Myokardinfarkt; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase

# S3 Leitlinie - Therapie des mHNPC

## Zwei Therapiestandards beim metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinom:

6.17	Statement	modifiziert 2017
Level of Evidence <b>1+</b>	Die Möglichkeiten der <b>kombinierten Hormon-Therapie mit Docetaxel oder mit Abirateron</b> (plus Prednison / Prednisolon) haben die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.	

### Offene Fragen

#### Entscheidungskriterien zur Patientenselektion?

- Unterschiedliche Nebenwirkungsprofile
- Therapiedauer (4,5 Monate vs. 33 Monate)
- Auswirkungen auf die Anzahl lebensverlängernder Therapien

#### Welche Therapie nach Progress unter ADT + Doc bzw. ADT + Abirateron?

- Kreuzresistenzen unter ARTAs beachten



# Laufende Phase III Studien beim kastrationsnaiven Prostatakarzinomen

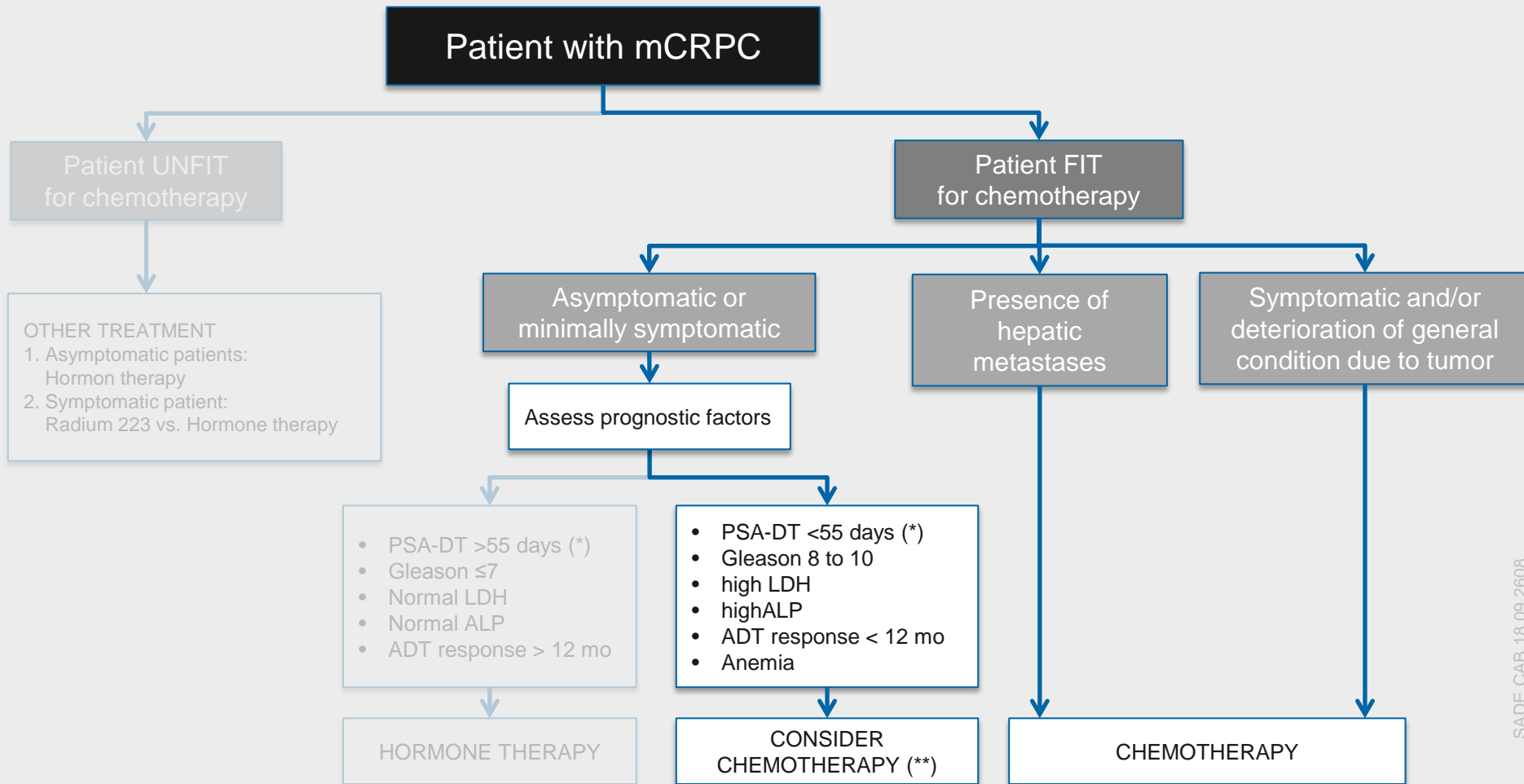
Studie	N	Arm	Endpunkt
<b>ENZAMET:</b> Enzalutamid als Erstlinientherapie für metastasierte Prostatakarzinome : eine randomisierte Phase III Studie (NCT02446405) M1 mixed bis 2020 (Sweeney)	1100	ADT $\pm$ 2 DOC+ENZA vs. Bicalutamid	OS
<b>PEACE 1:</b> Phase III mit ADT +/- lokale RT +/- Abiraterone Acetate bei metastasierten hormon-naiven Prostatakarzinomen.(M1 de novo)( NCT01957436) (Fizazi) 2020	916	ADT $\pm$ DOC (2015) $\pm$ Abiraterone, $\pm$ EBRT	OS, PFS
<b>STAMPEDE Arm J:</b> Systemische Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom: Evaluation der Medikamenteneffektivität: Eine multi-Stage, Multi-arm randomisierte kontrollierte Studie (NCT00268476) (Attard) M0 und M1 bis 2020	1800	ADT $\pm$ DOC $\pm$ EBRT, + abiraterone + ENZA	OS
<b>S1216:</b> (NCT 01809691)) M1 mixed bis 2022 (Agarwal) M1 mixed	1304	ADT +TAK-700 vs Bicalutamid	OS
<b>Titan:</b> (NCT02489318) (Chi) 2021 M1 $\geq$ 1 Knochenmetastase	1000	ADT $\pm$ DOC + APA vs Placebo	OS, rPFS
<b>Arches:</b> ( NCT02677896) 2023 M1 mixed low and high volume	1100	ADT $\pm$ DOC (2015) +ENZA vs. Plazebo	OS, PFS
<b>ARASENS :</b> (NCT 02799602) (Smith, Tombal) M1 mixed 2022	1300	ADT+DOC+ODM-201 Vs.Plazebo	OS



---

1st-Line: Taxan- oder Hormontherapie?

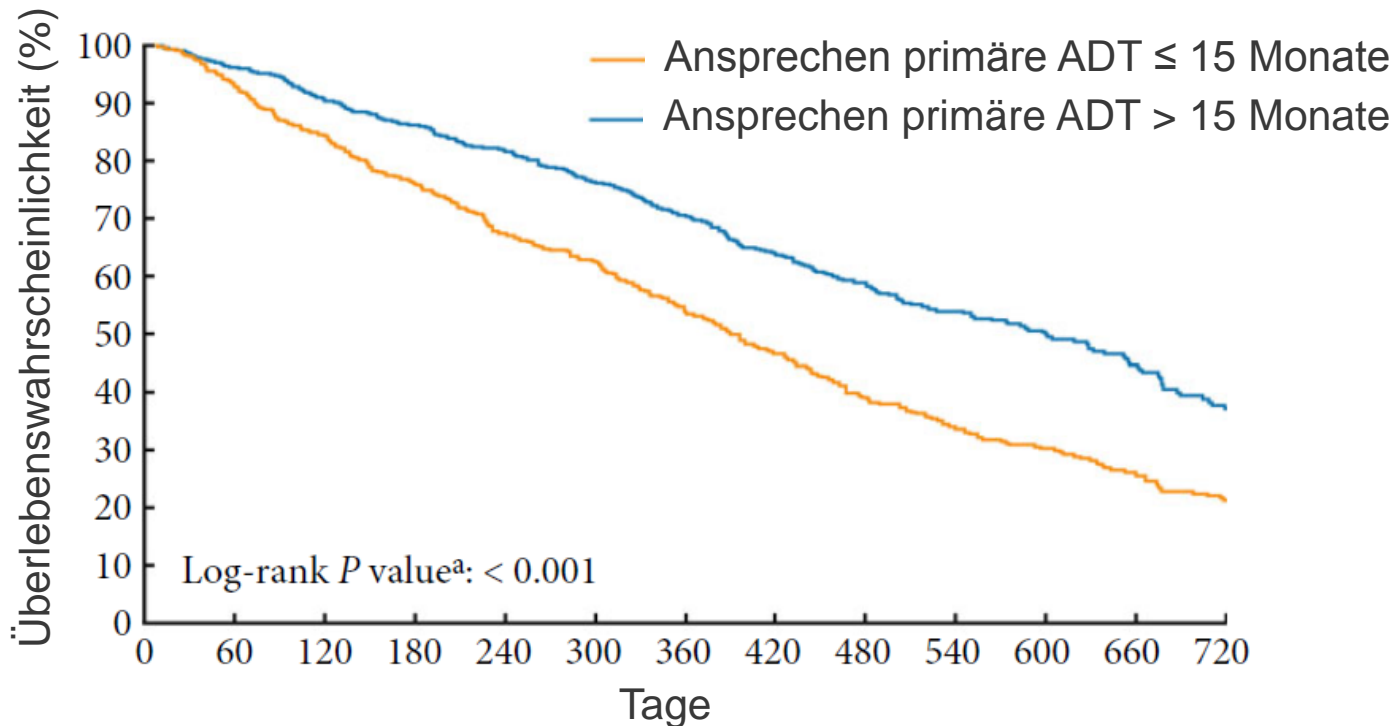
# Kriterien für eine Erstlinienchemotherapie beim mCRPC



# 1. Linie ARTA: geringeres Gesamtüberleben nach kurzem Ansprechen auf primäre ADT

- retrospektive Studie mit 1445 mCRPC Patienten

## 1. Linie ARTA



ARTA: AR-gerichtete Therapie = Abirateron, Enzalutamid ; Taxan: Docetaxel, Cabazitaxel

# Vergleich der Symptomatik und viszeralen Metastasierung in den Zulassungsstudien

Einschlusskriterien / Patienten-Charakteristika	Docetaxel (Tax327) <sup>1</sup>	Abirateron (COU-AA302) <sup>2</sup>	Enzalutamid (PREVAIL) <sup>3</sup>
Asymptomatische Patienten	55%	66%	67%
Symptomatische Patienten	Ja	Nein	Nein
Viszerale Metastasen	23%	0%	12%
Einschluss ECOG = 2	Ja	Nein	Nein
Serum-PSA (median)	113.0 ng/ml	42.0ng/ml	49.0ng/ml

**Abirateron und Enzalutamid sind nur für asymptomatische und mild symptomatische Patienten in der 1st-Line zugelassen.**

# Gleason Score als Kriterium zur Therapiewahl in der Erstlinie

TAX 327 <sup>1</sup>				COU-AA-302 <sup>2</sup>			
Medianes Gesamtüberleben (m)				Medianes Gesamtüberleben (m)			
TAX	MITO	p-Wert		Abi+Pred	Pred	p-Wert	
GS<7	21.6	20.7	0.67	GS<8	35.3	30.3	0.02
GS ≥7	18.9	14.5	0.009	GS ≥8	31.9	30.0	0.06

- Docetaxel: Überlebensvorteil\* bei GS ≥ 7
- Abirateron: Überlebensvorteil\*\* bei GS <8

\*gegenüber Mitoxantron; \*\*gegenüber Prednison

---

# Entscheidungshilfen für die 2nd-Line



# Welche Patienten sollten nach Docetaxel vorrangig Cabazitaxel erhalten?

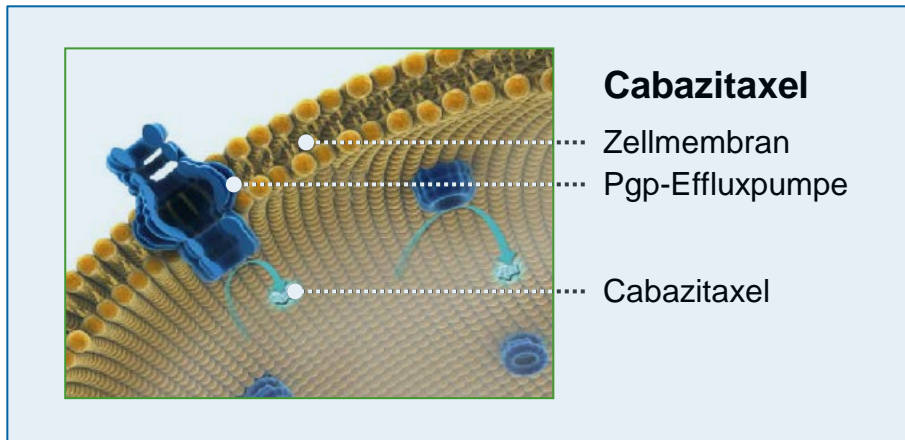
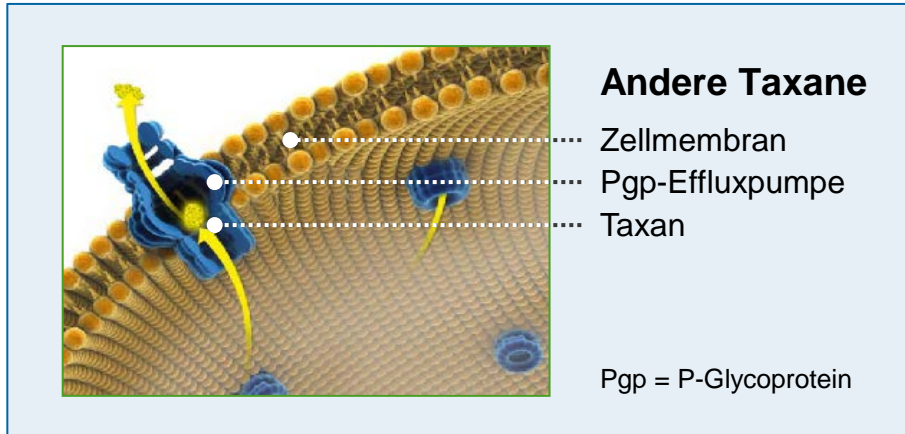
**Folgende Kriterien, die zum Einsatz einer Chemotherapie in der 1st-Line führten, haben auch in der 2nd-Line Bestand:**

- Schmerzsymptomatik<sup>1</sup>
- Entdifferenziertes Karzinom (initial hoher Gleason-Score)<sup>2</sup>
- Schneller Progress: z. B. kurze PSA-Verdoppelungszeit<sup>3</sup>
- Kurzes Ansprechen auf primäre ADT<sup>4,5</sup>

**Folgende weitere Kriterien sprechen für einen 2nd-Line-Einsatz von Cabazitaxel:**

- Progress unter oder kurz nach (< 3 Monate) Docetaxel<sup>6</sup>
- Kurzes Ansprechen auf primäre ADT<sup>4,5</sup>

# Cabazitaxel – Das Taxan nach Docetaxel



	Cbz	M
<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>15,1</b>	<b>12,7</b>
Risiko-Rate	0,70	
95 % KI	0,59-0,83	
p-Wert	< 0,0001	

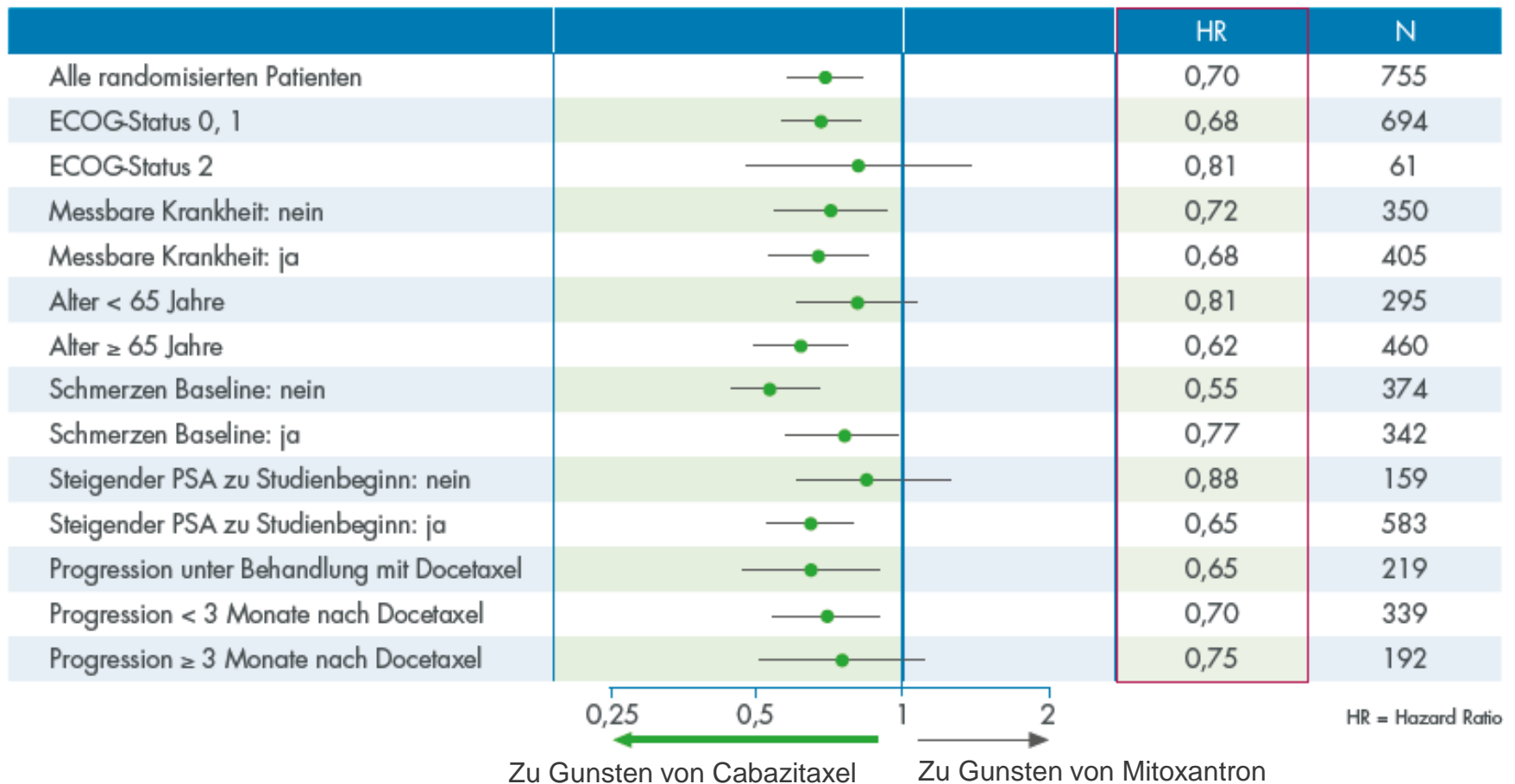
## post-Docetaxel

- **30% relative Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Cabazitaxel vs. Mitoxantron**



# Cabazitaxel – Effektiv in allen Subgruppen

Konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Cabazitaxel in allen Subgruppen



# CAPRISTANA – Verbesserte Schmerzreduktion und Lebensqualität unter Cabazitaxel-Therapie

- prospektive Registerstudie in 189 mCPRC Patienten behandelt mit Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> q3w

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Cabazitaxel

Ansprechen Lebensqualität in % (n = 151)	Verbesserung	Stabilisierung	Verschlechterung
Schmerz Prostatakarzinom-Subskala	53,6	21,2	25,2
FACT-P-Total Score*	32,2	40,3	27,5

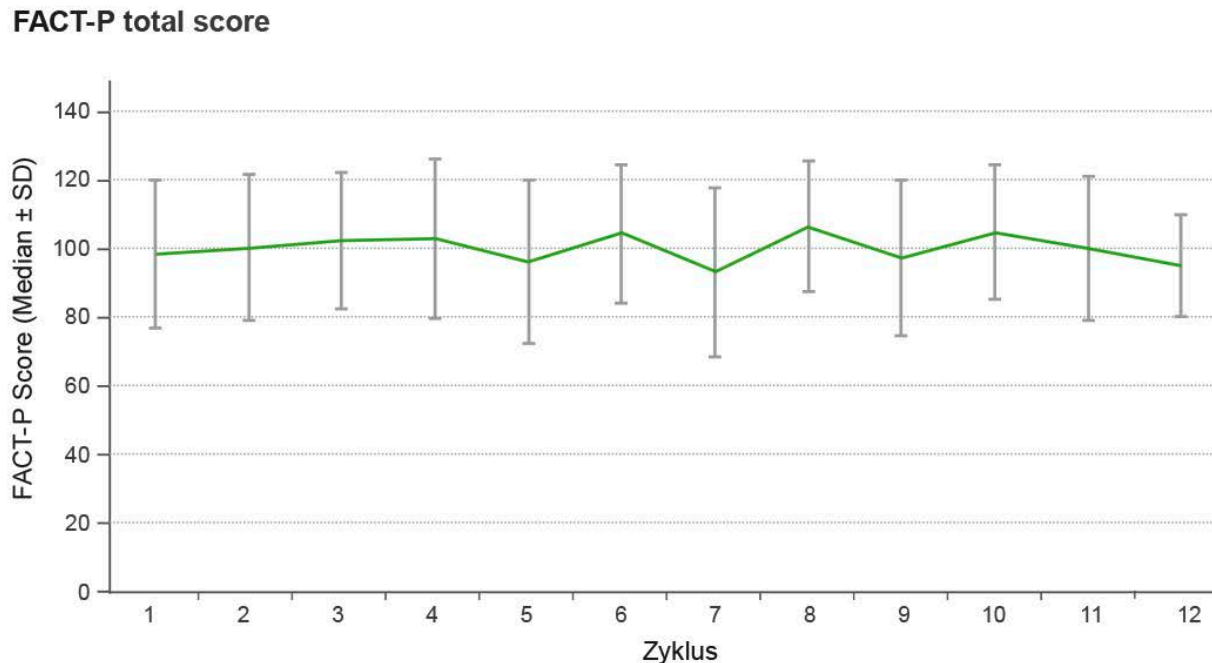


In mehr als 70% der Patienten wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzsymptomatik erreicht.

\* FACT-P-Total Score = Funktionale Beurteilung der Therapie des Prostatakarzinoms mittels Fragebogen. Eine weltweit eingesetzte Methode zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern mit Prostatakarzinom

# CAPRISTANA – Erhalt der Lebensqualität über alle Zyklen

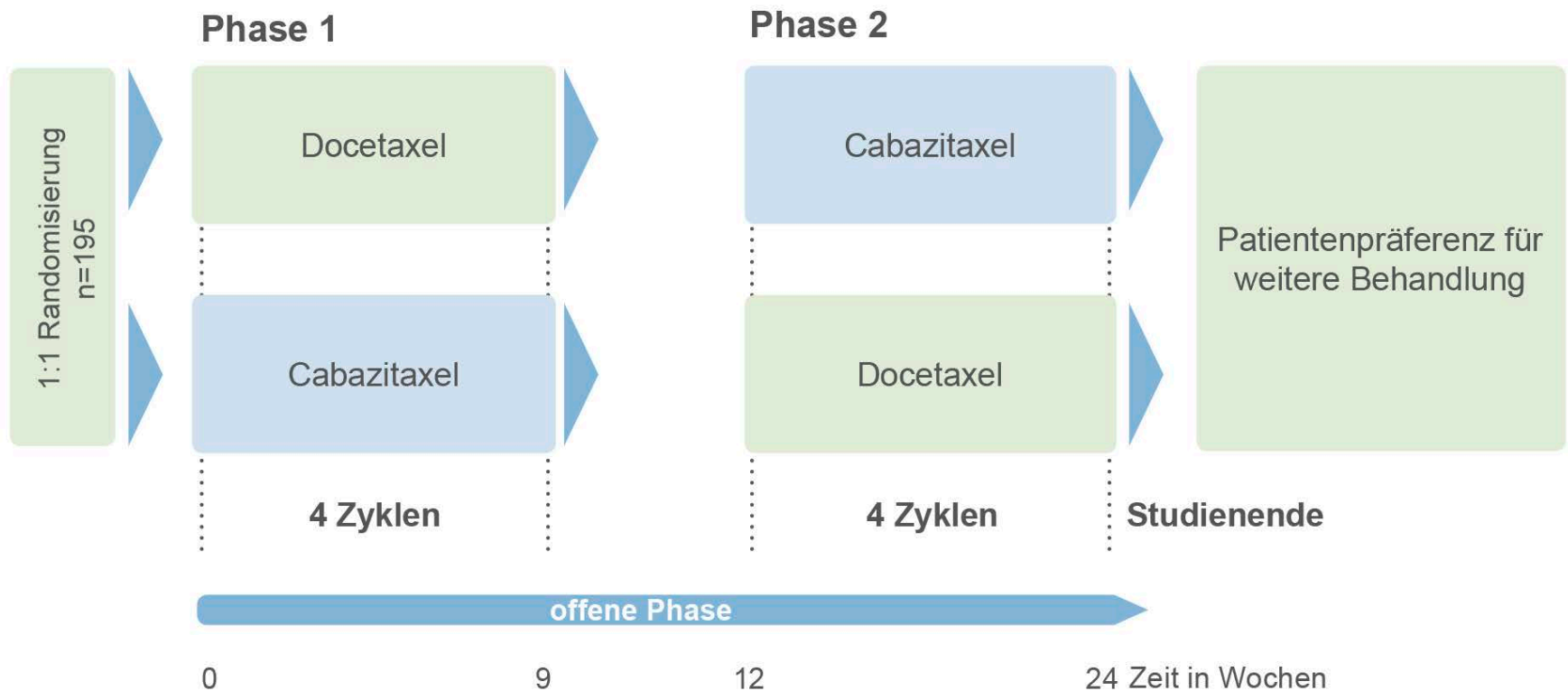
- prospektive Registerstudie in 189 mCPRC Patienten
- behandelt mit Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> q3w



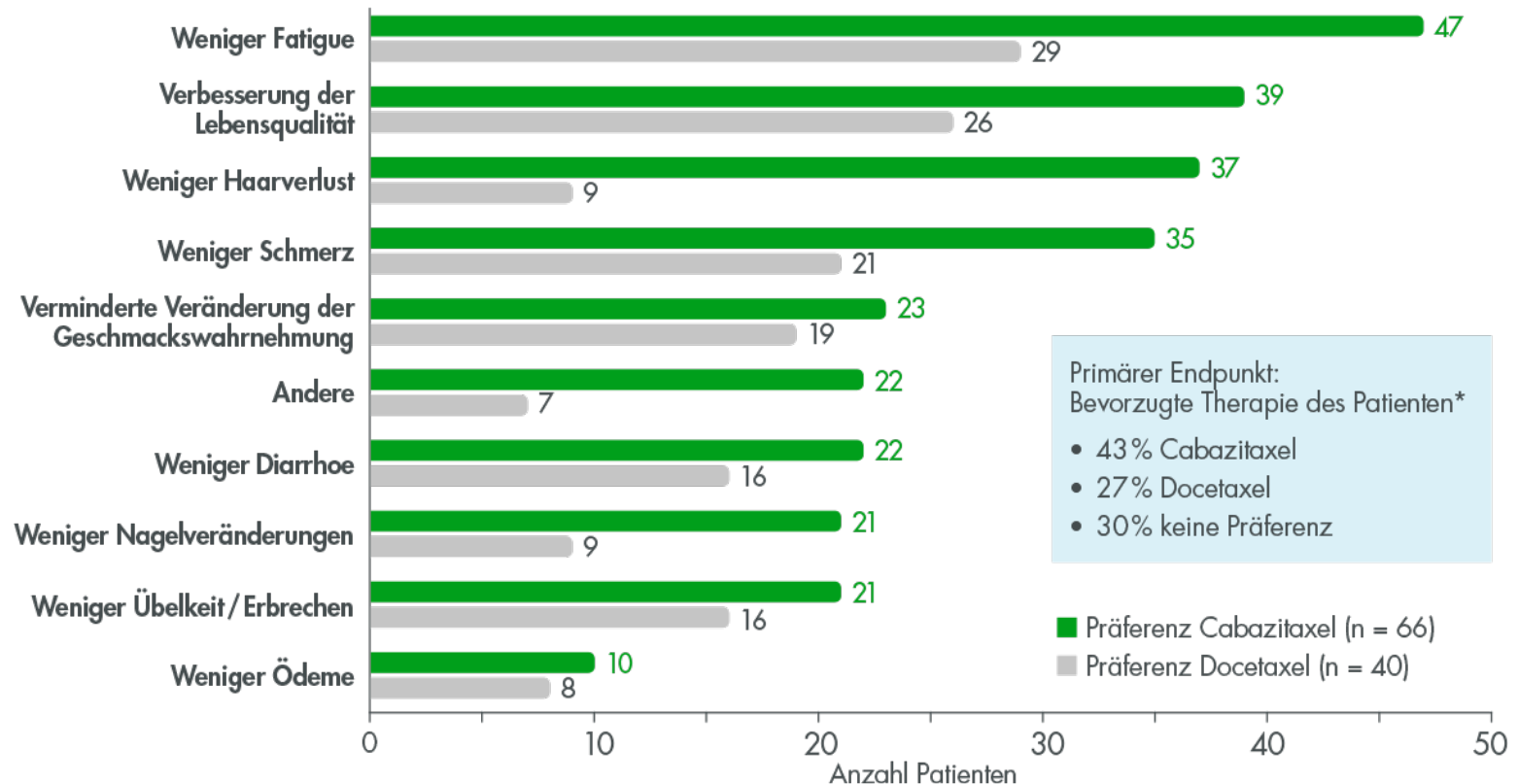
➤ Die Lebensqualität der Patienten wird über alle Zyklen mit Cabazitaxel erhalten.

# CABADOC – Erfassung der Patientenpräferenz zwischen Docetaxel und Cabazitaxel

- CABADOC Phase III Cross-Over Studie: Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> q3w und Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> q3w



# CABADOC – Cabazitaxel ist das präferierte Taxan bei der Behandlung des mCRPC



➤ Ein signifikant größerer Anteil der Patienten präferiert Cabazitaxel vor Docetaxel

# Geringere hämatologische Nebenwirkungen durch prophylaktisches G-CSF

- Auswertung von 112 Patienten aus dem britischen Compassionate-Use-Programm

	TROPIC <sup>1</sup>	EAP UK <sup>2</sup>	AFFINITY <sup>3</sup>
<b>Patientencharakteristika</b>			
Alter (Jahre)	68	67	68
prophylaktisches G-CSF	NEIN nur sek. Prophylaxe	JA (79,5 %)	JA *
<b>Toxizität (≥ 3 AEs)</b>			
Neutropenie	82 %	9,8 %	21 %
febrile Neutropenie	8 %	1,8 %	4 %

➤ Neutropenie und febrile Neutropenie durch prophylaktische G-CSF Gabe deutlich reduziert!

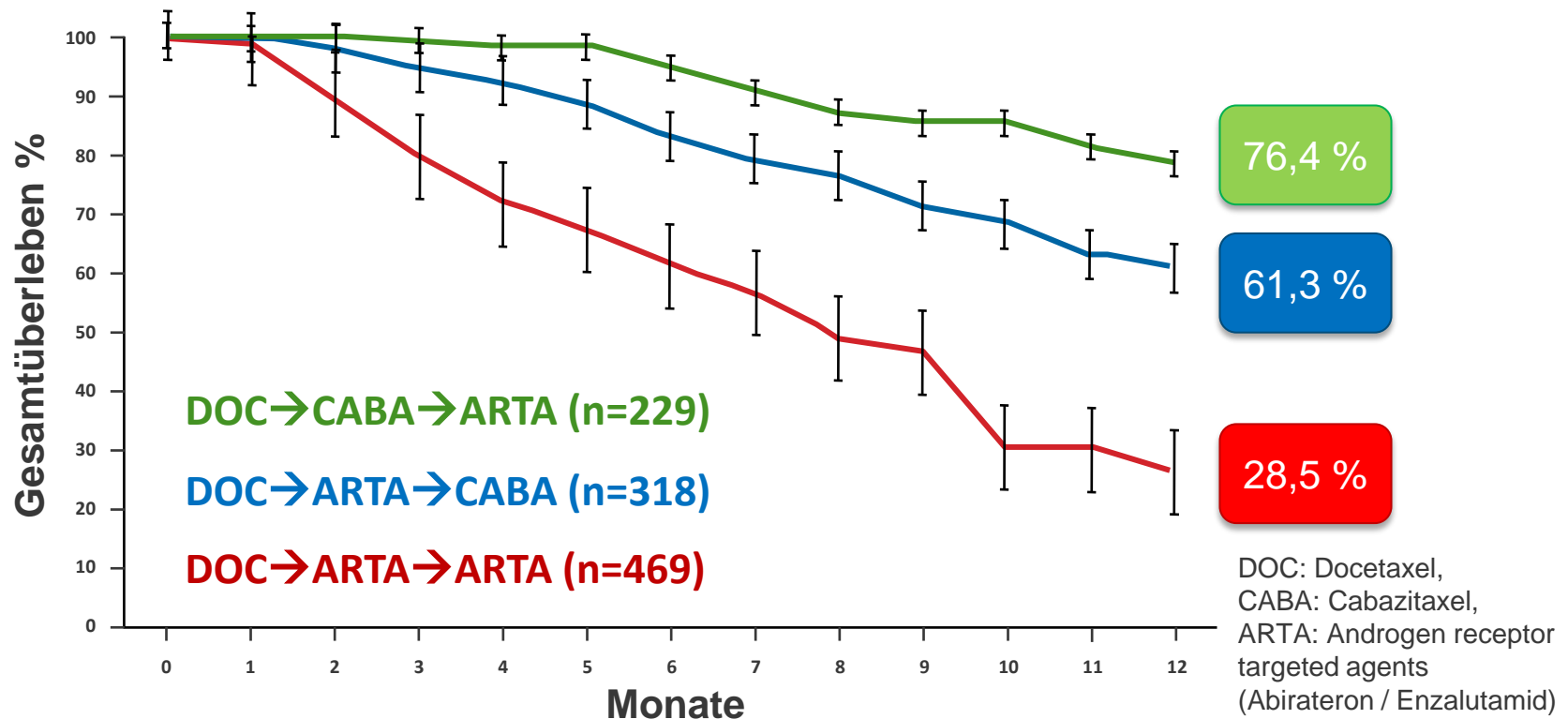
\* in Patienten mit hohem Risiko für eine febrile Neutropenie

---

Welchen Einfluss hat die Wahl der  
Therapiesequenz?

# Der kumulative Überlebensvorteil steigt, je früher Cabazitaxel eingesetzt wird

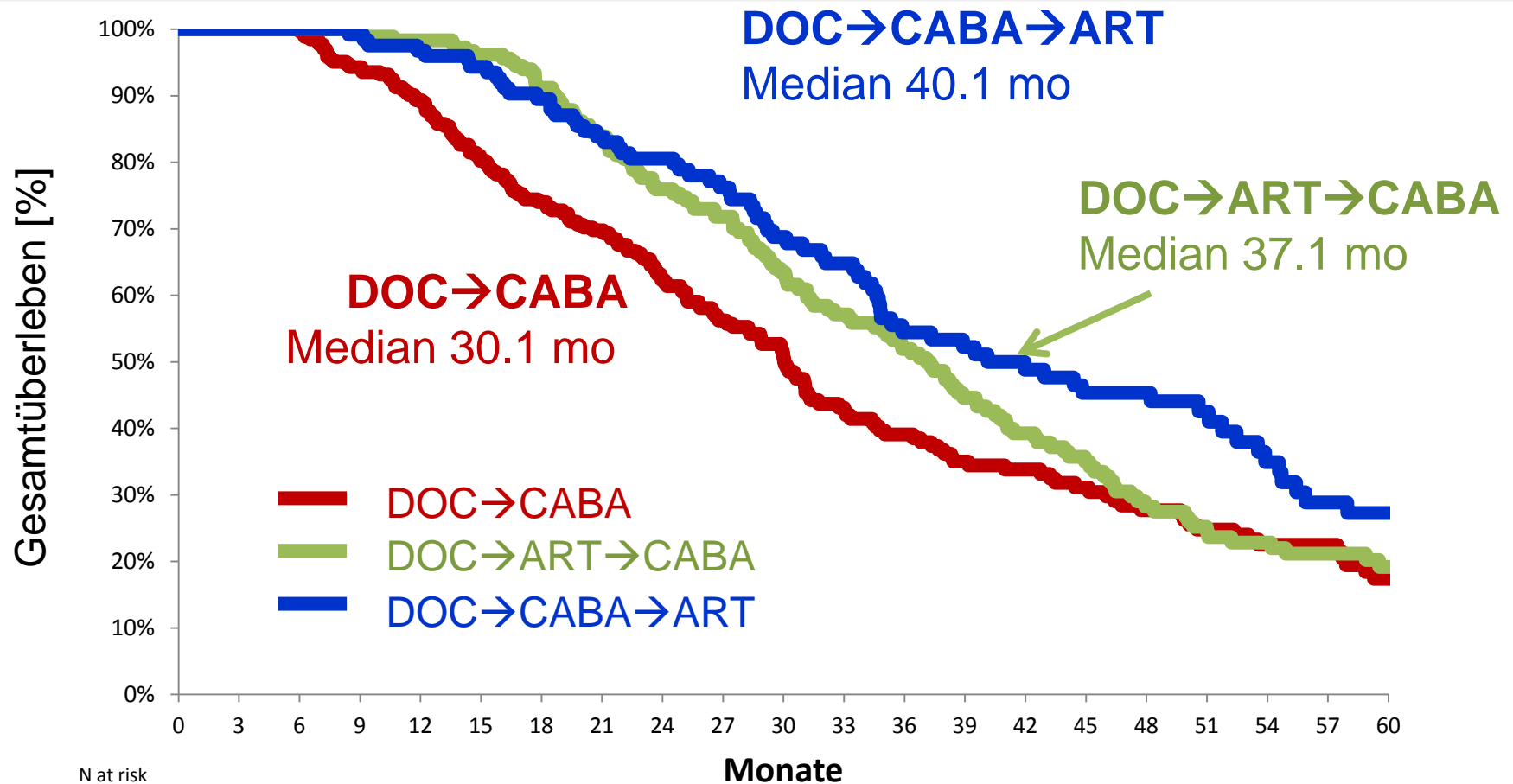
## Kumulatives 12-Monates-Überleben je Sequenz



Auswertung von 13 retrospektiven Studien mit insgesamt 944 Patienten, die **keinen signifikanten Unterschiede bzgl. Alter, ECOG, GS  $\geq 8$  und viszeralem Metastasen** aufwiesen.



# FLAC – 3 Therapielinien mit frühem Taxan-Block mit scheinbar bestem OS-Effekt beim mCRPC



N at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
DCA	266	266	266	248	229	197	175	162	139	118	97	75	68	58	52	46	40	34	27	22	14
DAC	183	183	183	182	180	176	165	148	131	122	102	88	79	67	58	47	37	32	27	23	19
DC	124	124	123	123	120	117	111	103	96	85	71	64	51	47	42	38	36	28	23	19	16

# Wirksamkeit einer Cabazitaxel-Rechallenge bei stark vortherapierten mCRPC Patienten

- retrospektive Studienevaluierung von 70 mCRPC Patienten zur Wirksamkeit einer Cabazitaxel-Rechallenge

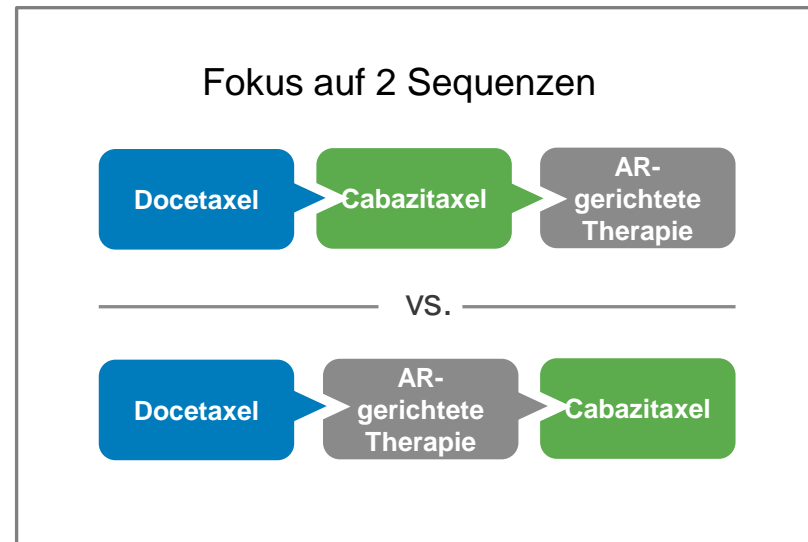
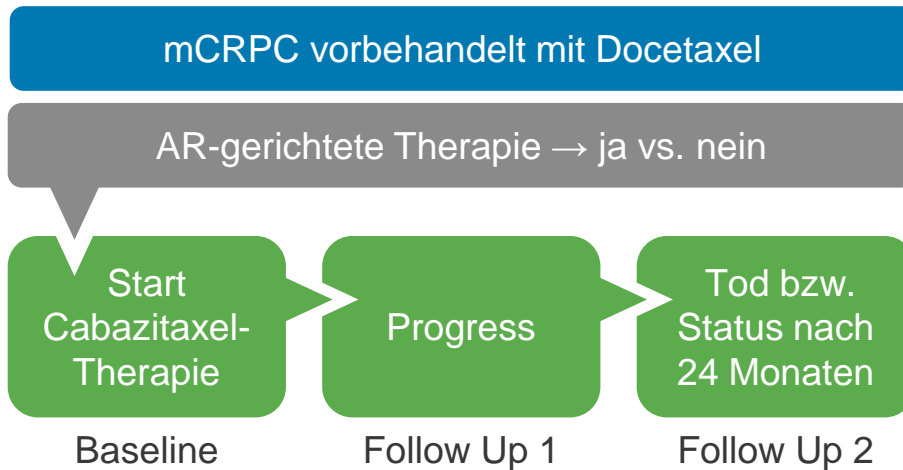
	1. Caba-Therapie	Caba-Rechallenge
klinisch. u./o. rPFS (Monate) [95% KI]	11,9 [10,6 - 14,5]	7,8 [4,6 - 10,1]
Medianes OS (Monate) [95% KI]	30,6 [24,3 - 37,8]	13,7 [9,3 - 15,7]
<b>PSA-Ansprechen</b>		
PSA-Ansprechen ≥50%	70,8 %	23,8 %
<b>Tolerability</b>		
Grad 3/4 TEAEs	20,3 %	8,7 %

➤ Effektive Behandlungsoption, reduzierte Nebenwirkungen

TEAE = Treatment Emerged Adverse Event = behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis

**Ziel:**

Evaluierung des Einflusses der Behandlungssequenz in der Cabazitaxel eingesetzt wird, auf das PFS von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom



➤ **Rekrutierung bis 30. Juni 2019**

# Fazit

**Die frühe Chemo-Hormontherapie (ADT + Docetaxel) wird in der aktuellen Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfohlen und ist ebenso wirksam wie ADT + Abirateron**

## **Kriterien für die Chemotherapie in der 1st- und 2nd-Line- Situation:**

- Viszerale Metastasen, hohe Tumorlast
- Schmerzsymptomatik
- Entdifferenziertes Karzinom (initial hoher Gleason-Score)
- Schneller Progress: z.B. kurze PSA-Verdoppelungszeit
- Kurzes Ansprechen auf primäre ADT

## **Cabazitaxel beim mCRPC ...**

- ist eine effektive Folgetherapie post Docetaxel
- Erhalt oder Verbesserung Tumor-bedingter Schmerzen in ca. 70% der Patienten
- Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität in ca. 70% der Patienten
- Neutropenie/febr. Neutropenie durch prophylaktische G-CSF Gabe gut handhabbar

**Verbessertes kumulatives Überleben, wenn Cabazitaxel Teil der Sequenztherapie ist und direkt nach Docetaxel eingesetzt wird**