



---

# Neue medikamentöse Therapieoptionen beim Prostatakarzinom



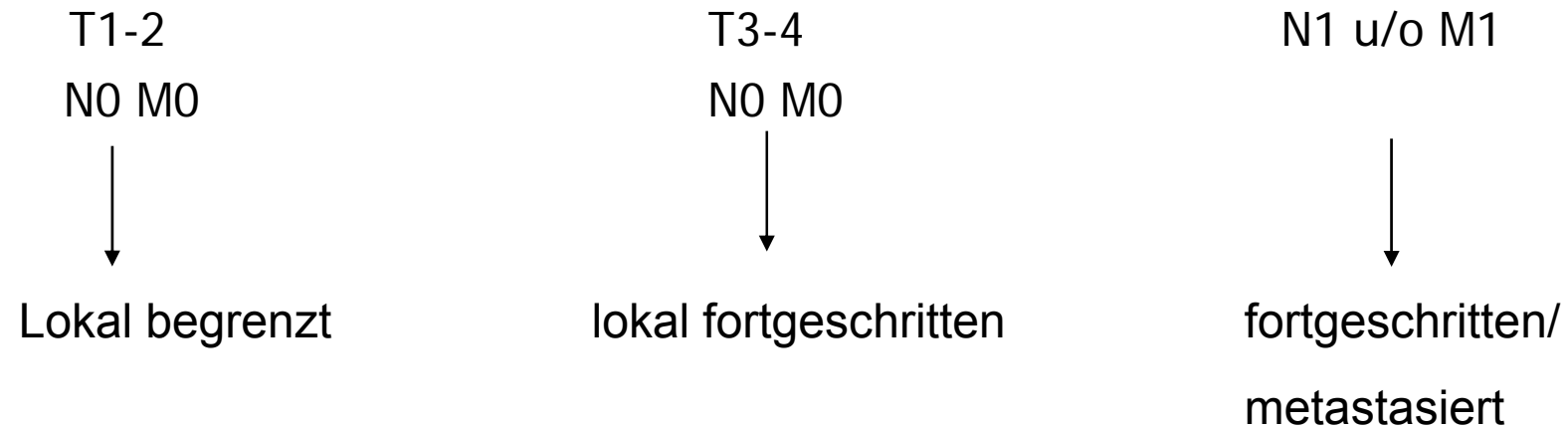
**Dr. med. Katrin Harrer**  
**Urologische Klinik**  
**Klinikum Sindelfingen-Böblingen**

# Stadieneinteilung Prostata-Ca

---



- UICC-Klassifikation:



# Stadieneinteilung + Therapie



T1-2  
N0 M0



Lokal begrenzt



AS/WW  
Radikale Prostatektomie  
Brachytherapie  
Radiatio

T3-4  
N0 M0



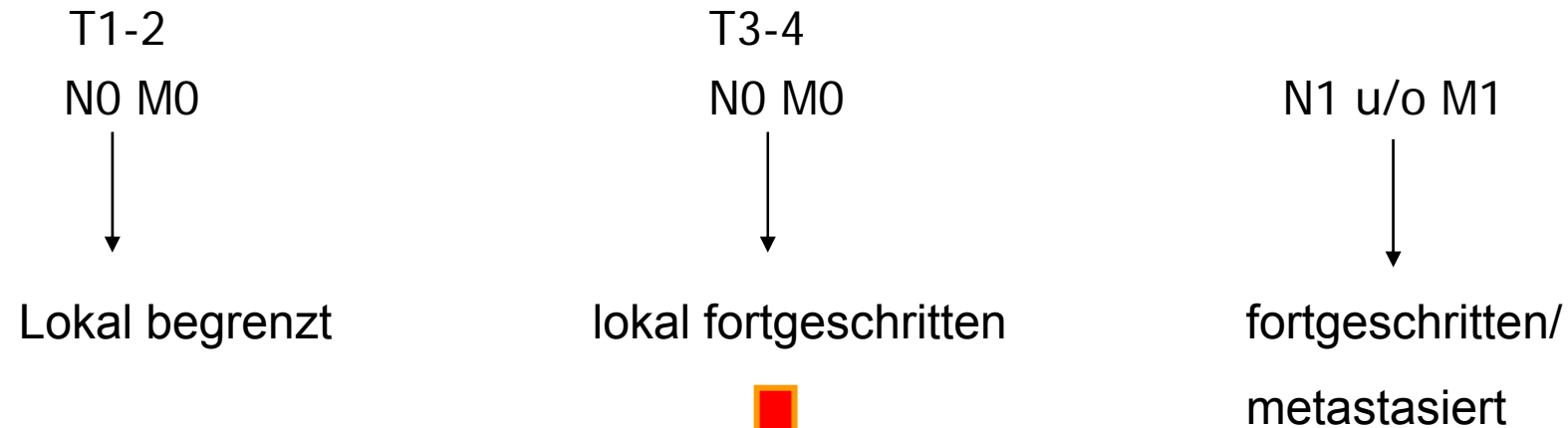
lokal fortgeschritten

N1 u/o M1



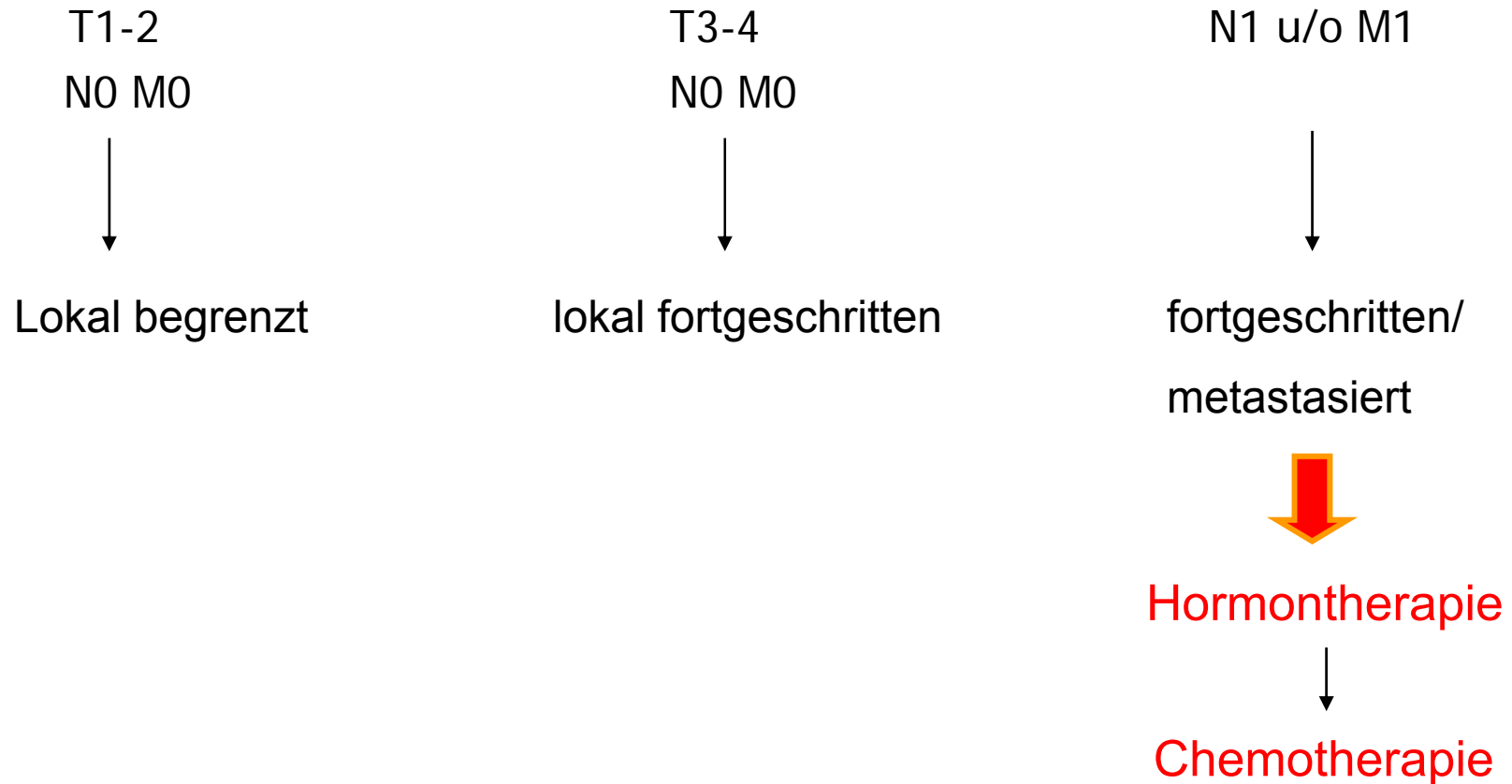
fortgeschritten/  
metastasiert

# Stadieneinteilung + Therapie



Primäre Radiatio  
Primäre rad Prostatektomie  
radPX+adjuvante Radiatio (bei R1)  
HDR-Brachytherapie+perkutane Radiatio (max T3)

# Stadieneinteilung + Therapie





## Hormonrefraktäres Prostatakarzinom



~~Hormonrefraktäres Prostatakarzinom~~

**Kastrationsresistentes**



## ~~Hormonrefraktäres Prostatakarzinom~~

### **Kastrationsresistentes**

- Symptomatik ?
- Komorbiditäten?
- Wunsch des Patienten?



## Definition: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

---



- Testosteron im Kastrationsniveau ( $< 50$  ng/dl)
- PSA-Progression oder Progression/Neuaufreten Metastasen trotz sekundärer Hormontherapie
- 3 konsekutive PSA-Anstiege in einem Abstand von 1 Woche  
= 2 Anstiege um mind 50% über Nadir  
Und bei einem PSA-Wert  $> 2$  ng/ml



- **Komplette Androgenblockade (LHRH / Orchiektomie + Antiandrogen)**
- **Ggf. Wechsel des LHRH-Präparates**
- **Auswechseln des Antiandrogens**
- **Antiandrogen-Entzug (mind. 4 Wochen)**
- **Andere Medikamente**
  - Cortison
  - Östrogen (DES)
  - Ketokonazol
  - Estramustin

# Historie Chemotherapie

---



➤ Goldstandard bis 2004:

## *Mitoxantron*

- > zytostatisches Antibiotikum
- > Interkalation der DNA



- Mitoxantron+Hydrocortison vs. Hydrocortison
- N=242
- Gesamtüberleben: kein Unterschied (12,3 vs 12,6 Monate)
- verzögerte Krankheitsprogression
- verbesserte QoL (insb. Schmerzen)



- Zulassung 2004:

## *Docetaxel (Taxotere®)*

- > Zytostatikum
- > stabilisiert Mikrotubuli im Zytoskelett
- > verhindert Zellteilung



## Landmark-Studien:

- TAX327
- SWOG-9916

# TAX-327



| Endpunkt                            | Docetaxel<br>alle 3 Wochen | Docetaxel<br>wöchentlich | Mitoxantron<br>alle 3 Wochen |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Zahl der Patienten                  | 335                        | 334                      | 337                          |
| Mediane Überlebensdauer<br>(Monate) | 18,9                       | 17,4                     | 16,5                         |
| 95 % CI                             | (17,0–21,2)                | (15,7–19,0)              | (14,4–18,6)                  |
| Hazard Ratio                        | 0,761                      | 0,912                    | –                            |
| 95 % CI                             | (0,619–0,936)              | (0,747–1,113)            | –                            |
| p-Wert <sup>†</sup>                 | 0,0094                     | 0,3624                   | –                            |
| Zahl der Patienten                  | 291                        | 282                      | 300                          |
| PSA** Ansprechrte (%)**             | 45,4                       | 47,9                     | 31,7                         |
| 95 % CI                             | (39,5–51,3)                | (41,9–53,9)              | (26,4–37,3)                  |
| p-Wert*                             | 0,0005                     | <0,0001                  | –                            |
| Zahl der Patienten                  | 153                        | 154                      | 157                          |
| Ansprechrte Schmerzen (%)           | 34,6                       | 31,2                     | 21,7                         |
| 95 % CI                             | (27,1–42,7)                | (24,0–39,1)              | (15,5–28,9)                  |
| p-Wert*                             | 0,0107                     | 0,0798                   | –                            |
| Zahl der Patienten                  | 141                        | 134                      | 137                          |
| Ansprechrte Tumor (%)               | 12,1                       | 8,2                      | 6,6                          |
| 95 % CI                             | (7,2–18,6)                 | (4,2–14,2)               | (3,0–12,1)                   |
| p-Wert*                             | 0,1112                     | 0,5853                   | –                            |

Erste Substanz  
mit signifikanter  
Verbesserung  
des Überlebens  
(um 21%) !

<sup>†</sup> Stratifizierter, long rank Test

\* Schwelle für statistische Signifikanz = 0,0175



### *Zoledronsäure (Zometa®)*

- > Bisphosphonat
- > Hemmung der Osteoklasten
- > zusätzliche Antitumor-Wirkung?



- 4 mg Zometa alle 3 Wochen vs Placebo
- n=122, 24 Monate, Pat. mit CRPC
- 11% weniger skeletal related events (38% vs 49%)



---

**Was gibt's Neues???**



---

ARN-509

Sipulecel

Wigib's Ne???

SARDS

Calcitriol

Denosumab

TAK-700

MDV3100

TOK-001

Abirateron

Eputhione

Cabazitaxel

Patupilone





Sipuleucel

ARN-509

SARDS

Calcitriol

**1.) Verlierer**

TAK-700

MDV3100

**2.) Gewinner**

TOK-001

**3.) Hoffnungsträger**

Epithilone

Cabazitaxel

Abirateron

Patupilone



---

Sipulecel

ARN-509

SARDS

Calcitriol

TAK-700

**1.) Verlierer**

MDV3100

TOK-001

Epithilone

Cabazitaxel

Abirateron

Patupilone



- 
- Satraplatin: orale Platin-Chemotherapie
    - > verlängertes progressionsfreies Überleben, aber kein verlängertes Überleben in Phase-III-Studie
  - Atrasentan: Endothelin-A-Rezeptorantagonist
    - > zwei Phase-III-Studien ohne Nachweis einer verlängerten Überlebenszeit
  - Verschieden Kombinationstherapien mit Docetaxel (z.B. Calcitriol/ Estramustin+Bevacizumab)
    - > Abbruch wegen Toxizität
  - Sunitinib: Tyrosinkinaseinhibitor
    - > Abbruch Phase II-Studie wegen vermehrter Todesfälle



---

Sipulecel

ARN-509

SARDS

Calcitriol

TAK-700

**2.) Gewinner**

MDV3100

TOK-001

Epithilone

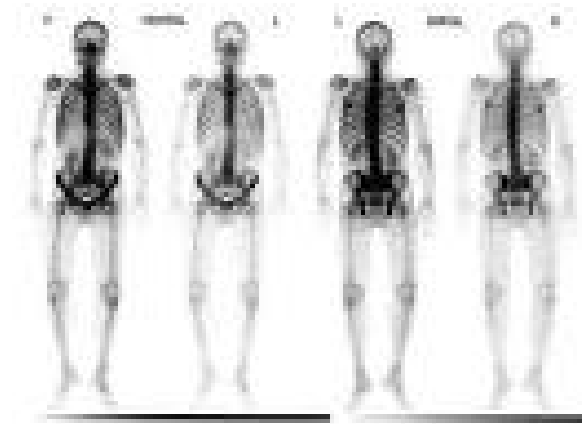
Cabazitaxel

Abirateron

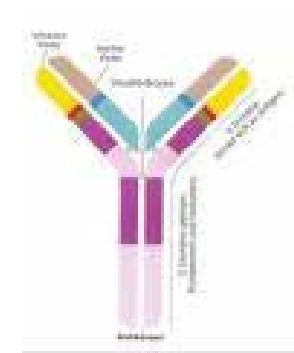
Patupilone



## *Denosumab*



- Monoklonaler Antikörper gegen RANK-Ligand
- Verhindert Aktivierung von Osteoklasten
- Hemmt Knochenabbau bei Osteoporose und Knochenmetastasen

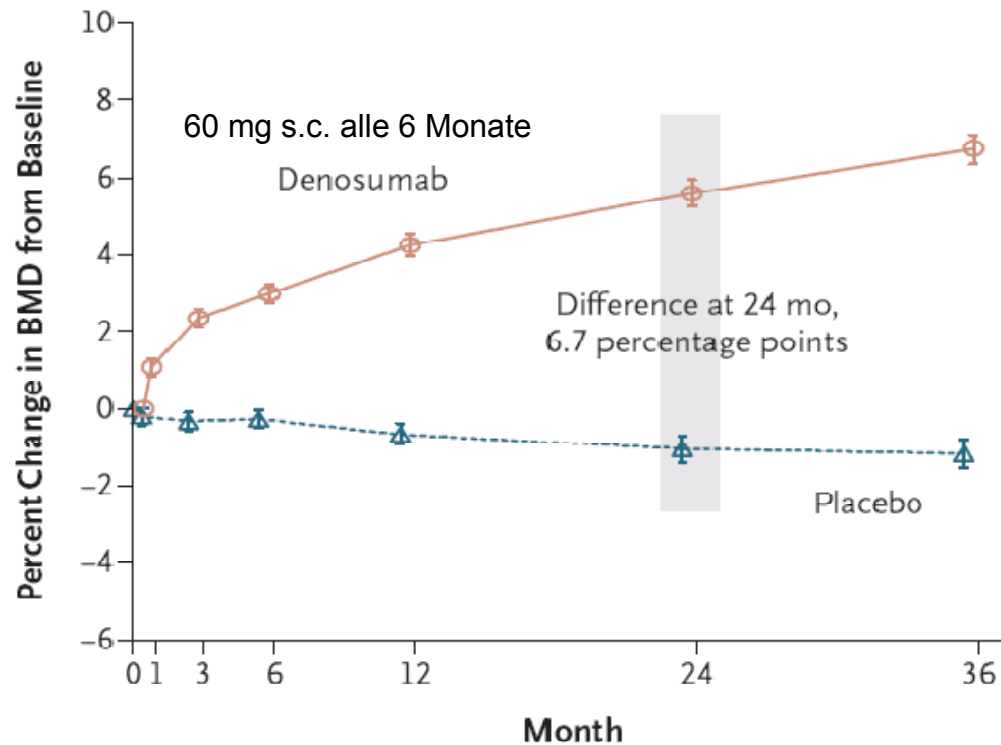


# Denosumab



Randomisierte Phase III-Studie, 1468 Patienten unter Androgendeprivation (HALT-Studie)

A Lumbar Spine



BMD=bone mineral density

Erhöhte  
Knochendichte und  
62% weniger  
Wirbelbrüche  
unter Denosumab!

# Denosumab

---



*Prolia®*

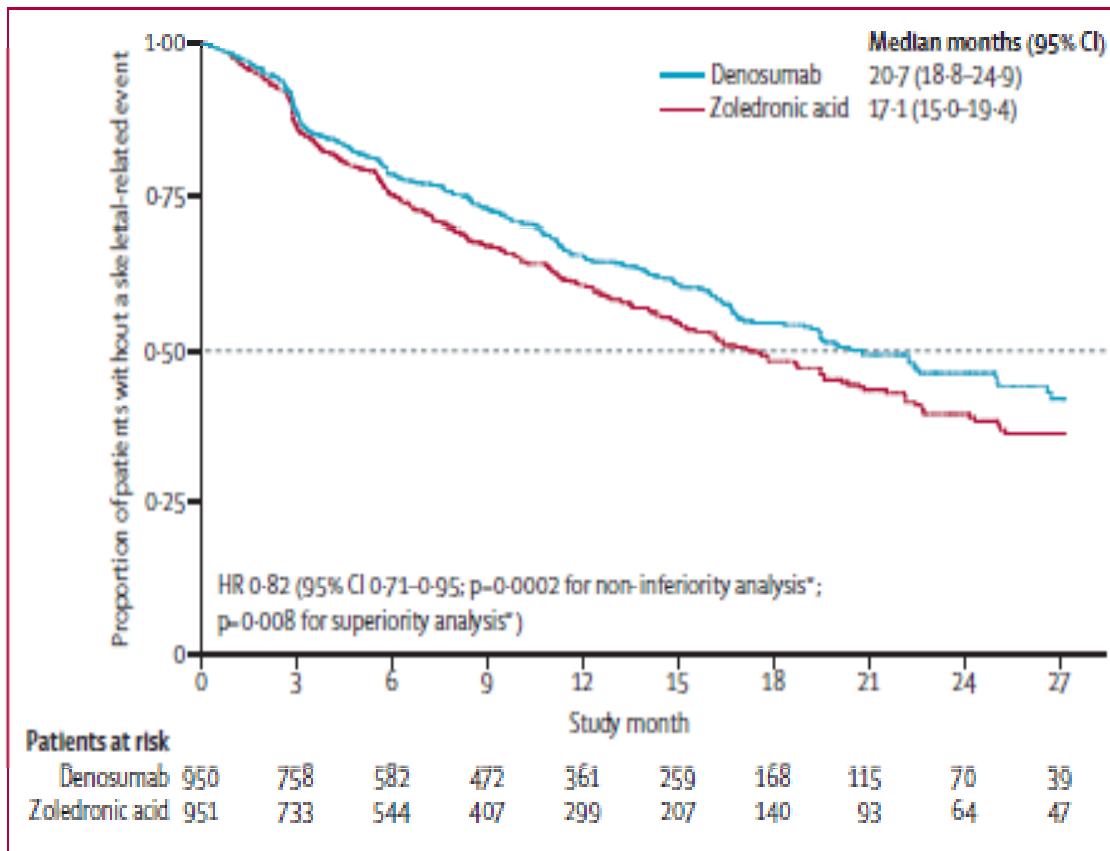


- 60 mg s.c. alle 6 Mon
- zugelassen seit 2010 zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen sowie bei Männern unter Hormonablationstherapie

# Denosumab



Randomisierte doppelblinde Phase III-Studie:  
1904 Patienten: Zometa vs Denosumab (120 mg s.c. alle 4 Wochen)



- signifikanter Aufschub von SRE (20,7 vs 17,1 Monate)
- kein Unterschied bzgl. Nebenwirkungen
- kein Unterschied bzgl. Überleben/ Zeit bis Tumorprogress oder PSA-Verlauf





*Xgeva*®



- 120 mg s.c. alle 4 Wochen
- seit 11/2010 in den USA zugelassen bei malignen Erkrankungen (u.a. Prostata-Ca) mit ossärer Metastasierung zur Verhinderung von SRE

## Neue 2nd-line Chemotherapie

---



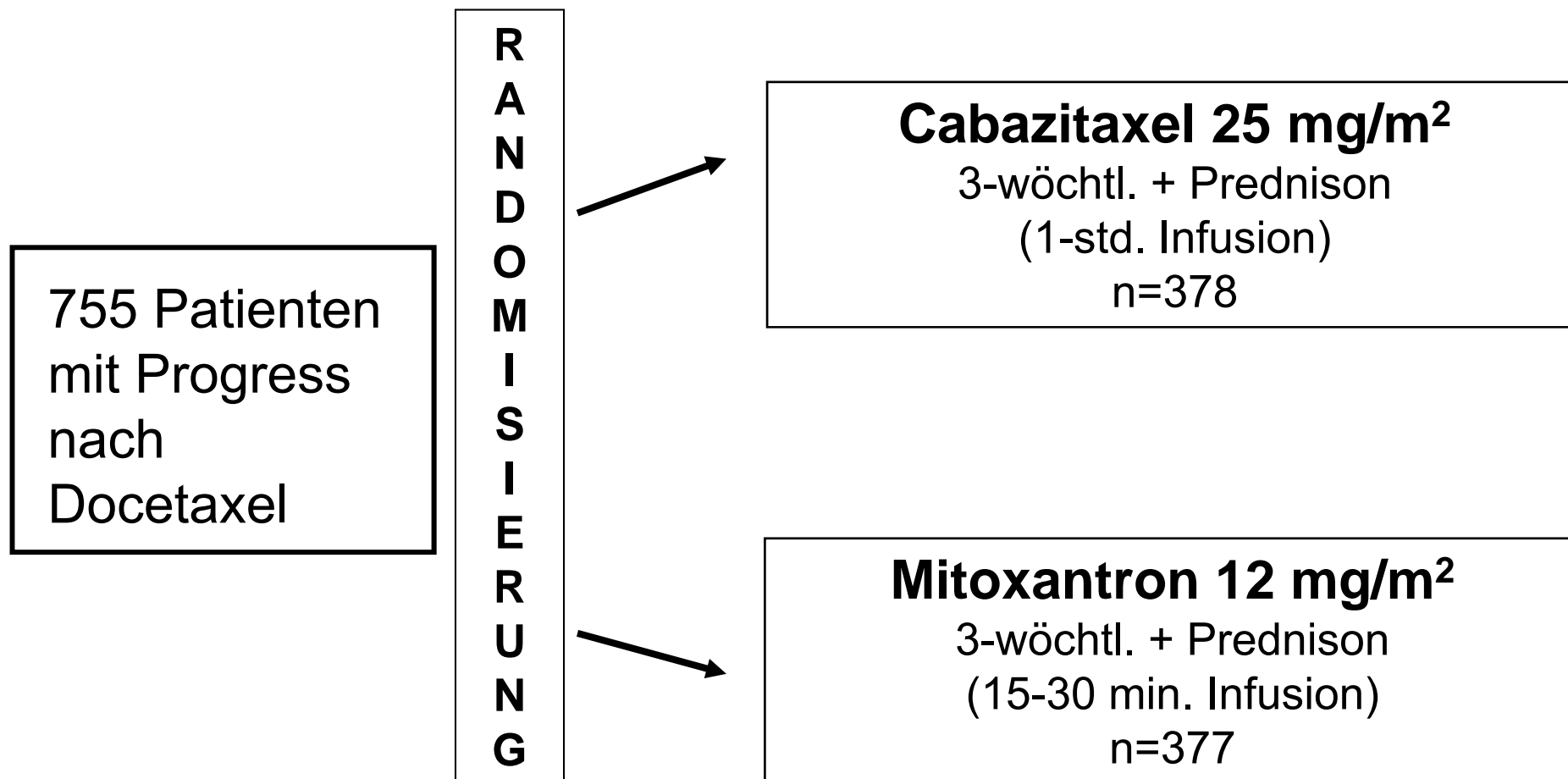
### *Cabazitaxel (Jevtana®)*



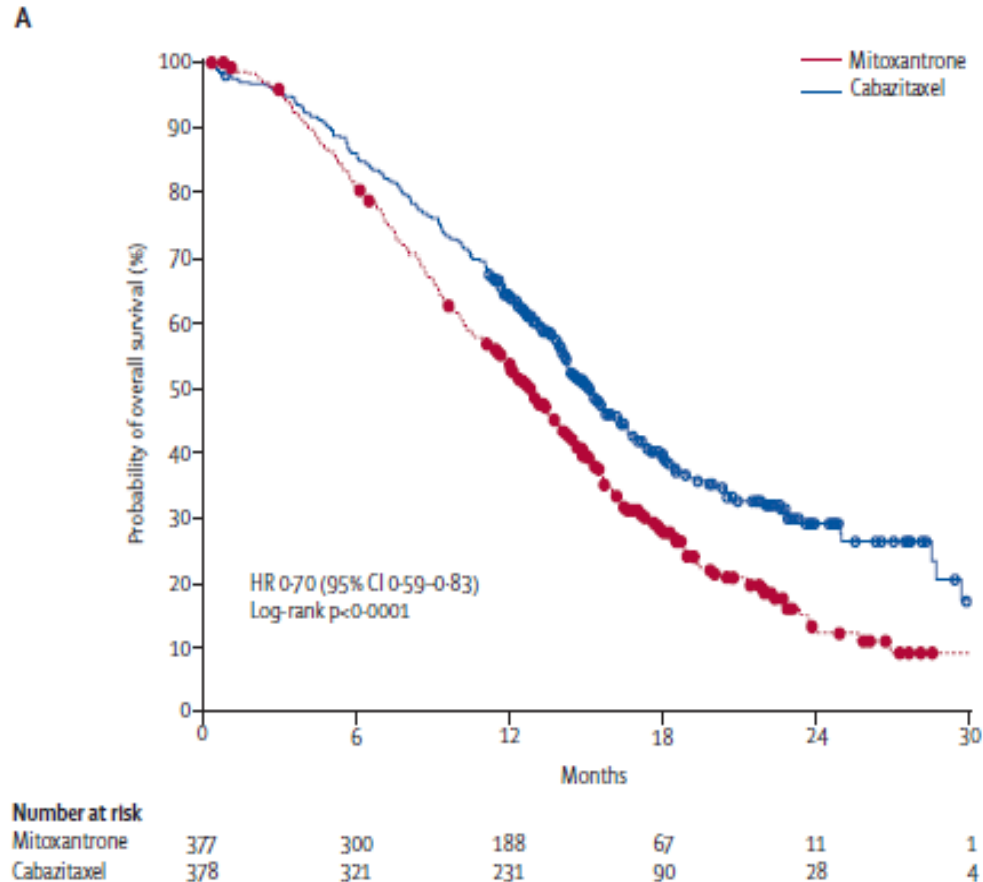
Zulassung 3/2011

- Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane
- Mikrotubuli-Inhibitor
- hemmt die Ausbildung des Spindelapparates bei der Zellteilung

# TROPIC-Studie



# TROPIC-Studie



➤ Verbesserung des Gesamtüberlebens (15,1 vs 12,7 Monate)

➤ Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (2,8 vs 1,4 Monate)

➤ Schmerzansprechen vergleichbar

Abb.1: Gesamtüberleben Cabazitaxel vs Mitoxantrone

# TROPIC-Studie

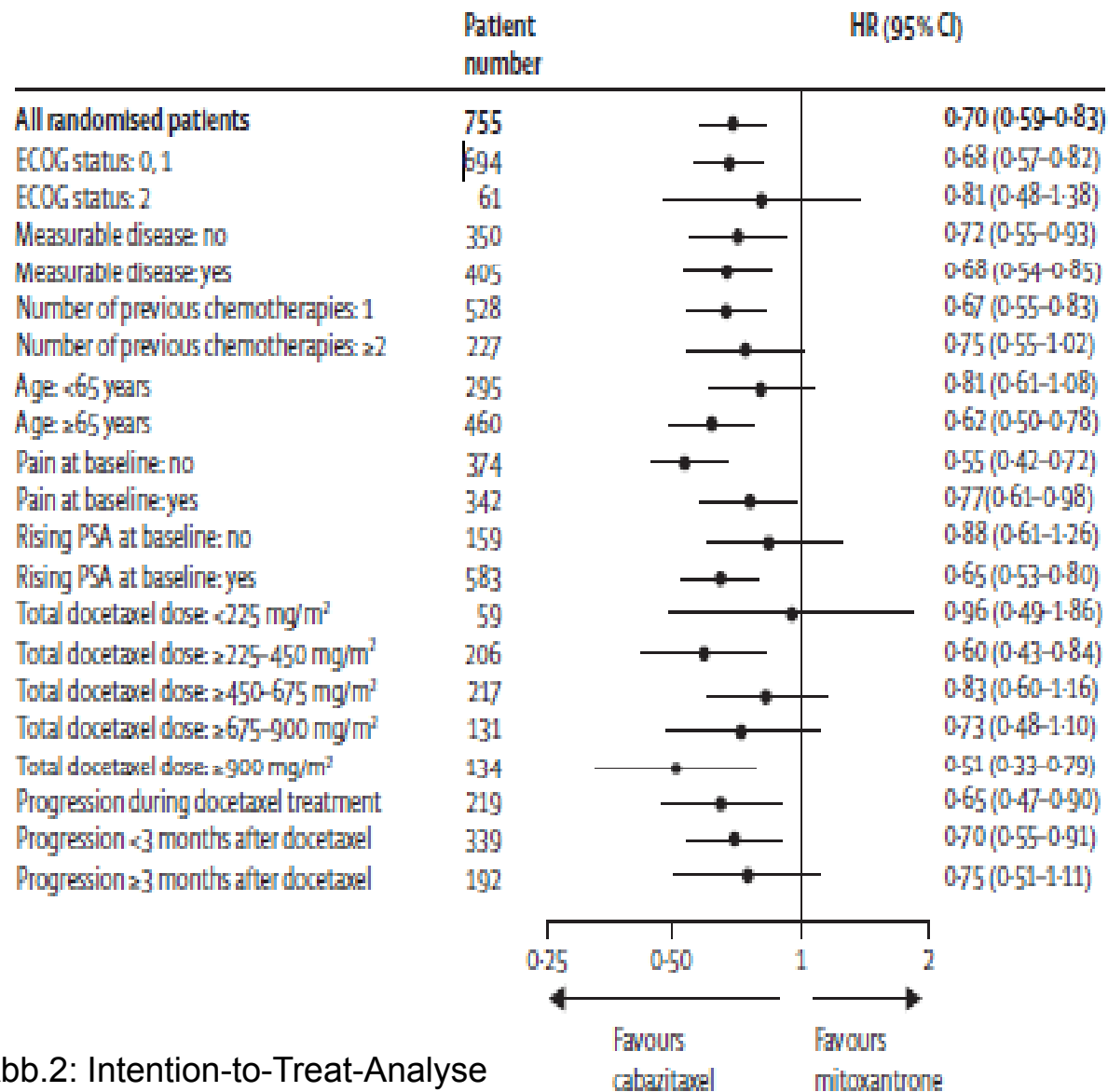
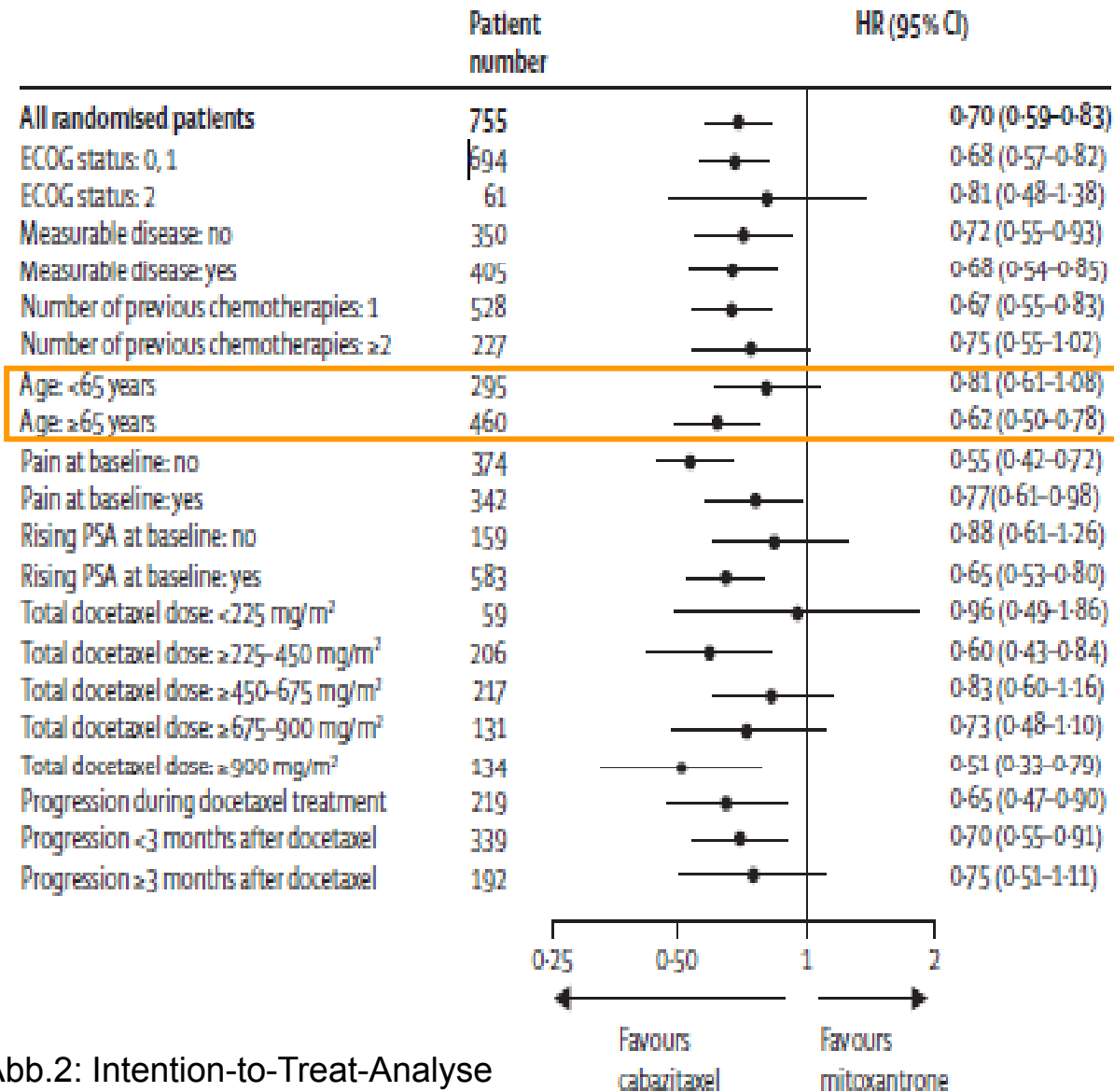


Abb.2: Intention-to-Treat-Analyse

# TROPIC-Studie

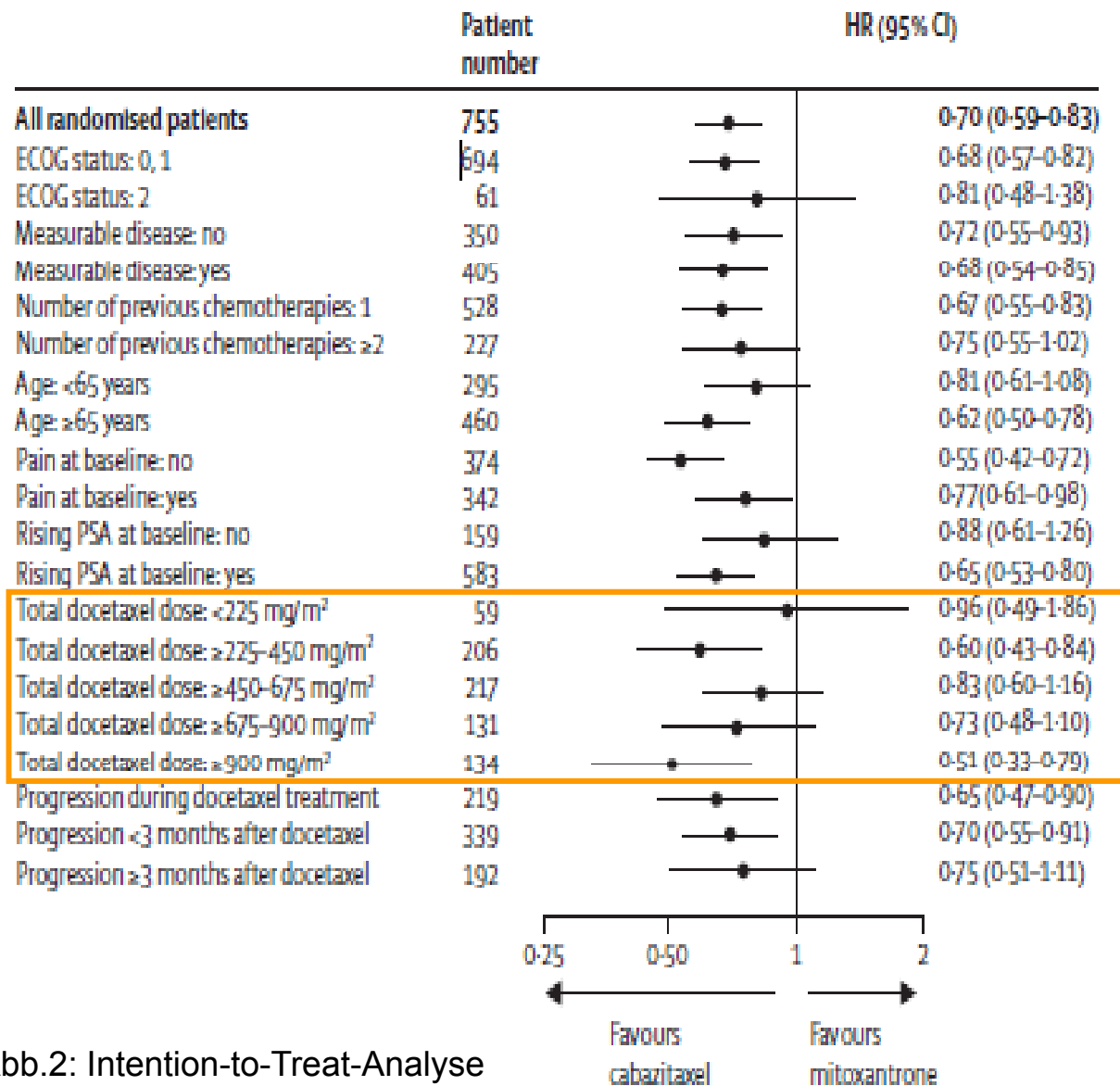


➤ Alle Subgruppen profitieren

➤ ältere Patienten profitieren mehr als jüngere

Abb.2: Intention-to-Treat-Analyse

# TROPIC-Studie



➤ Erstlinientherapie mit Docetaxel sollte ausgereizt werden

Abb.2: Intention-to-Treat-Analyse

# TROPIC-Studie - Nebenwirkungen



|                           | Mitoxantrone (n=371) |           | Cabazitaxel (n=371) |           |
|---------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|
|                           | All grades           | Grade ≥3  | All grades          | Grade ≥3  |
| <b>Haematological†</b>    |                      |           |                     |           |
| Neutropenia               | 325 (88%)            | 215 (58%) | 347 (94%)           | 303 (82%) |
| Febrile neutropenia       | ..                   | 5 (1%)    | ..                  | 28 (8%)   |
| Leukopenia                | 343 (92%)            | 157 (42%) | 355 (96%)           | 253 (68%) |
| Anaemia                   | 302 (81%)            | 18 (5%)   | 361 (97%)           | 39 (11%)  |
| Thrombocytopenia          | 160 (43%)            | 6 (2%)    | 176 (47%)           | 15 (4%)   |
| <b>Non-haematological</b> |                      |           |                     |           |
| Diarrhoea                 | 39 (11%)             | 1 (<1%)   | 173 (47%)           | 23 (6%)   |
| Fatigue                   | 102 (27%)            | 11 (3%)   | 136 (37%)           | 18 (5%)   |
| Asthenia                  | 46 (12%)             | 9 (2%)    | 76 (20%)            | 17 (5%)   |
| Back pain                 | 45 (12%)             | 11 (3%)   | 60 (16%)            | 14 (4%)   |
| Nausea                    | 85 (23%)             | 1 (<1%)   | 127 (34%)           | 7 (2%)    |
| Vomiting                  | 38 (10%)             | 0         | 84 (23%)            | 7 (2%)    |
| Haematuria                | 14 (4%)              | 2 (1%)    | 62 (17%)            | 7 (2%)    |
| Abdominal pain            | 13 (4%)              | 0         | 43 (12%)            | 7 (2%)    |
| Pain in extremity         | 27 (7%)              | 4 (1%)    | 30 (8%)             | 6 (2%)    |
| Dyspnoea                  | 17 (5%)              | 3 (1%)    | 44 (12%)            | 5 (1%)    |

Abb.3: Nebenwirkungen



# TROPIC-Studie - Nebenwirkungen



|                           | Mitoxantrone (n=371) |           | Cabazitaxel (n=371) |           |
|---------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|
|                           | All grades           | Grade ≥3  | All grades          | Grade ≥3  |
| <b>Haematological†</b>    |                      |           |                     |           |
| Neutropenia               | 325 (88%)            | 215 (58%) | 347 (94%)           | 303 (82%) |
| Febrile neutropenia       | ..                   | 5 (1%)    | ..                  | 28 (8%)   |
| Leukopenia                | 343 (92%)            | 157 (42%) | 355 (96%)           | 253 (68%) |
| Anaemia                   | 302 (81%)            | 18 (5%)   | 361 (97%)           | 39 (11%)  |
| Thrombocytopenia          | 160 (43%)            | 6 (2%)    | 176 (47%)           | 15 (4%)   |
| <b>Non-haematological</b> |                      |           |                     |           |
| Diarrhoea                 | 39 (11%)             | 1 (<1%)   | 173 (47%)           | 23 (6%)   |
| Fatigue                   | 102 (27%)            | 11 (3%)   | 136 (37%)           | 18 (5%)   |
| Asthenia                  | 46 (12%)             | 9 (2%)    | 76 (20%)            | 17 (5%)   |
| Back pain                 | 45 (12%)             | 11 (3%)   | 60 (16%)            | 14 (4%)   |
| Nausea                    | 85 (23%)             | 1 (<1%)   | 127 (34%)           | 7 (2%)    |
| Vomiting                  | 38 (10%)             | 0         | 84 (23%)            | 7 (2%)    |
| Haematuria                | 14 (4%)              | 2 (1%)    | 62 (17%)            | 7 (2%)    |
| Abdominal pain            | 13 (4%)              | 0         | 43 (12%)            | 7 (2%)    |
| Pain in extremity         | 27 (7%)              | 4 (1%)    | 30 (8%)             | 6 (2%)    |
| Dyspnoea                  | 17 (5%)              | 3 (1%)    | 44 (12%)            | 5 (1%)    |

➤ Patient über NW aufklären!

➤ und engmaschig kontrollieren!

Abb.3: Nebenwirkungen

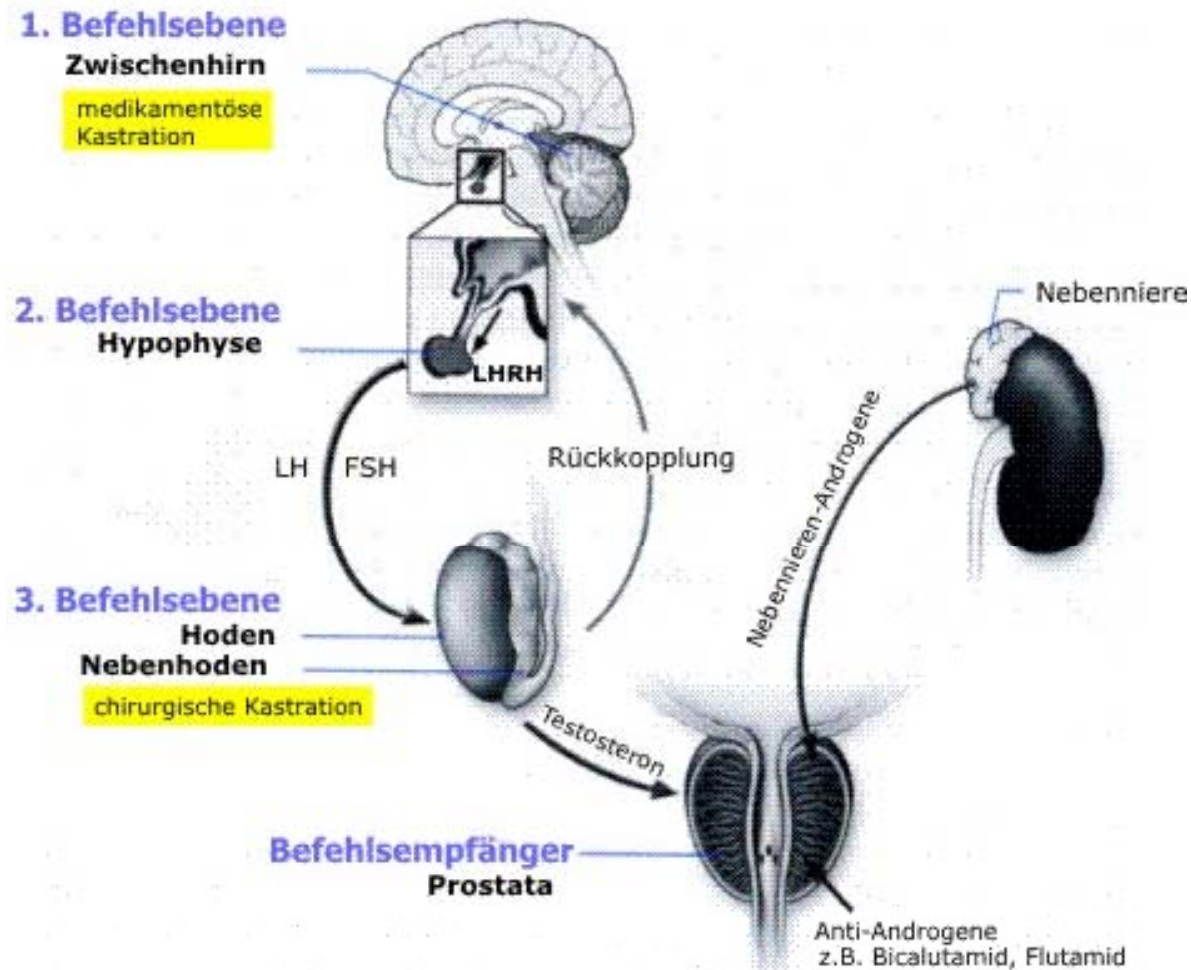


## **In Zukunft auch als Erstlinientherapie???**

-> randomisierte Studie Docetaxel vs Cabazitaxel als Erstlinientherapie ist geplant



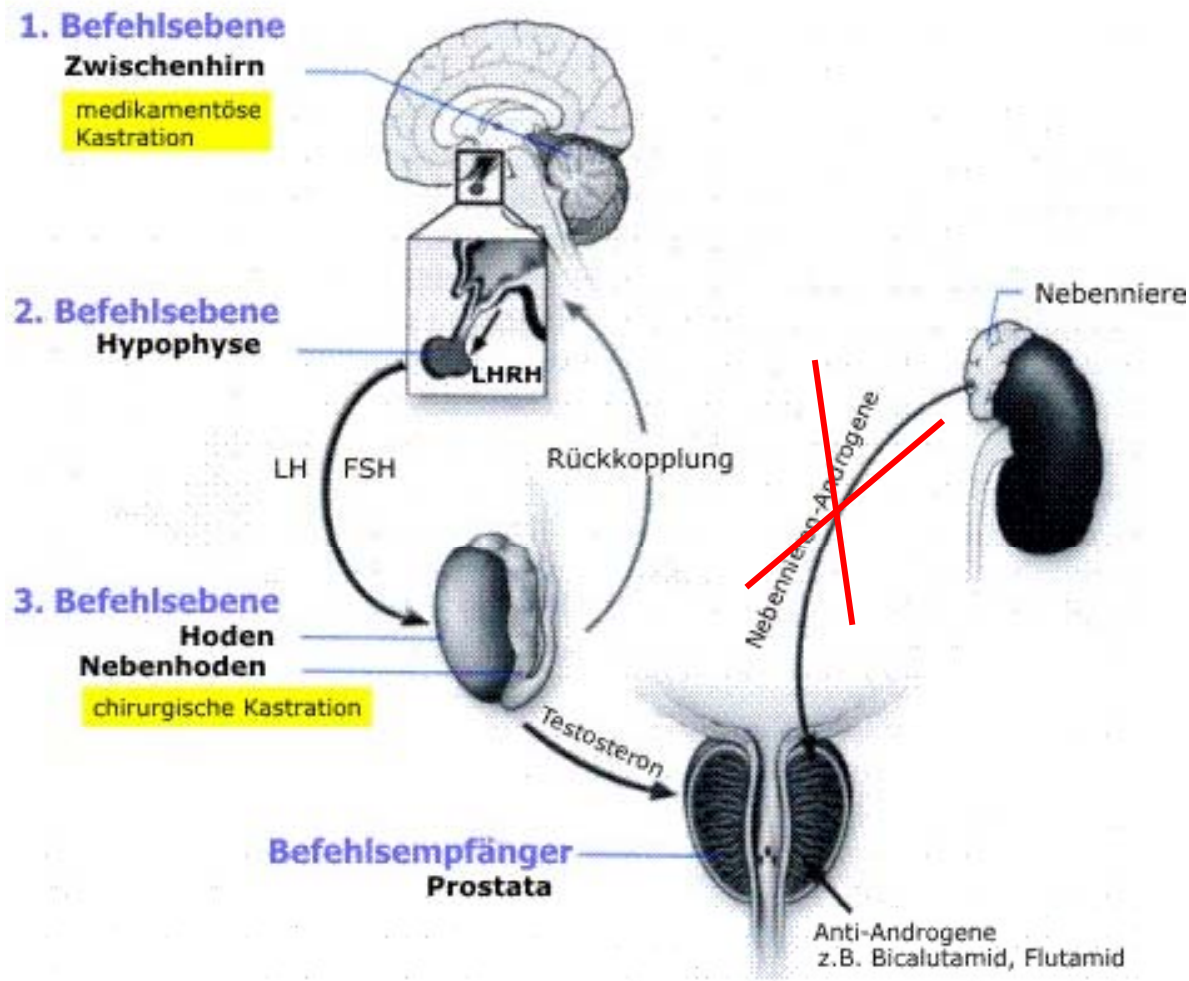
# Neue Therapieansätze



- Trotz med. oder chirurg. Kastration werden Androgene produziert (z.B. NN)

- CRPC – Zellen erwerben Eigenschaft, NN-Steroide in Androgene umzuwandeln

# Neue Therapieansätze



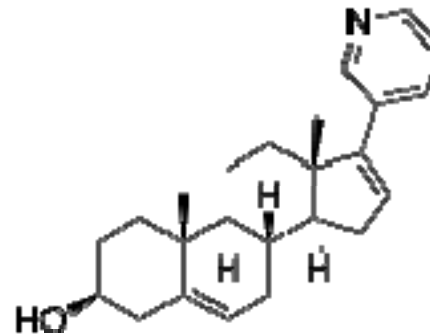
- Trotz med. oder chirurg. Kastration werden Androgene produziert (z.B. NN)

- CRPC – Zellen erwerben Eigenschaft, NN-Steroide in Androgene umzuwandeln



## *Abirateron*

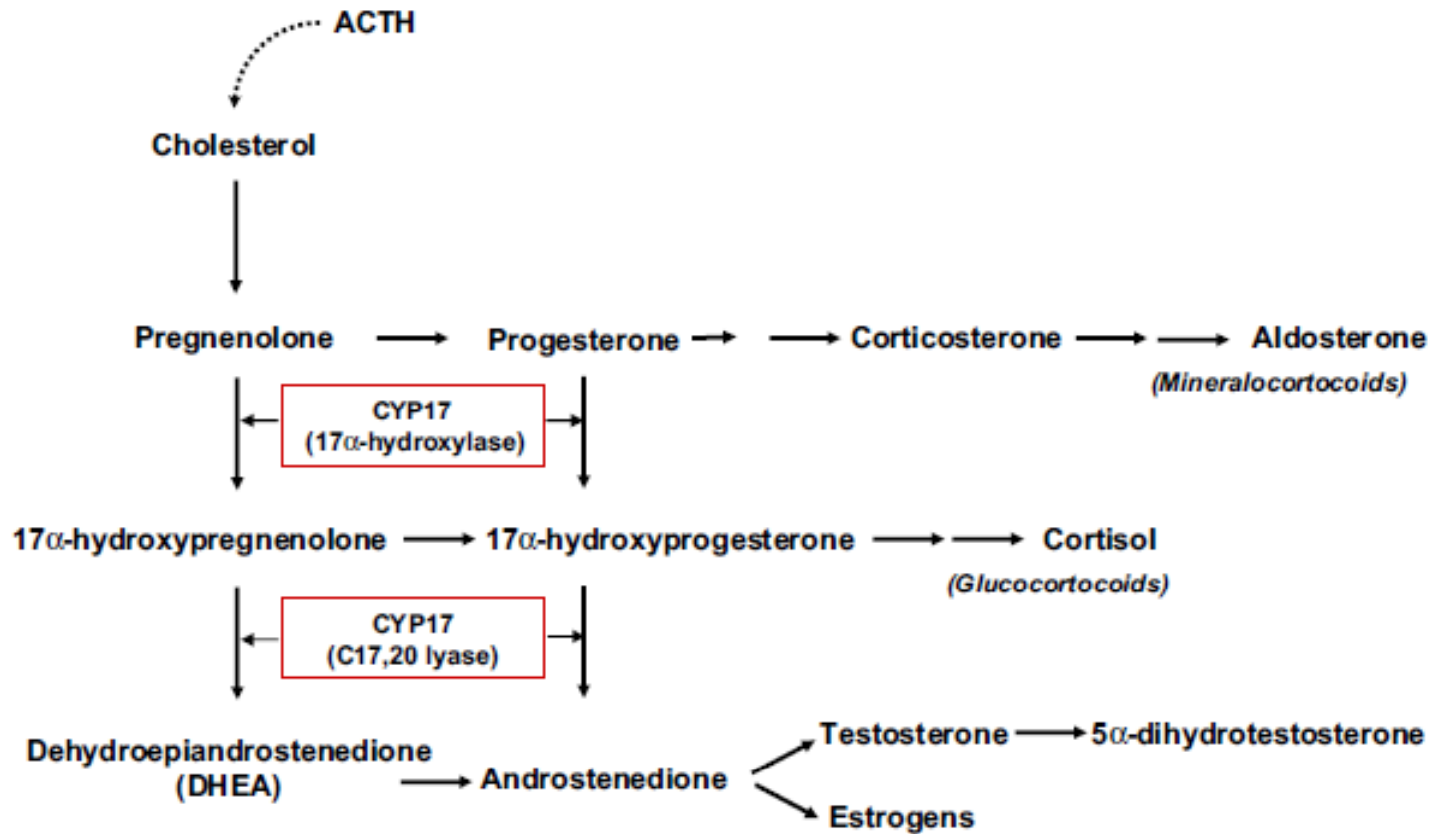
Anwendung: 1000 mg tgl oral  
(4x 250 mg/d)



Zulassung in USA vorauss. 2011  
Verabreichung über „Härtefallprogramm“ seit 01/2011 möglich

- selektiver irreversibler Inhibitor des CYP17A1-Enzyms
- senkt Hormonproduktion in Hoden, Prostata und Nebenniere

# Abirateron: Wirkmechanismus



Steroid biosynthesis pathways and role of CYP17

## COU-AA-301-Studie: Abirateron

---



- Phase III-Studie seit 04/2009: 1195 Patienten nach Docetaxel randomisiert-> 1000 mg Abirateron oral tgl + Prednison 5 mg 2x/d vs Placebo + Prednison 5 mg 2x/d
- 45% höherer PSA-Abfall  $\geq 50\%$
- Verbesserung des Gesamtüberlebens von 10,4 Monaten (Placebo) auf 14,8 Monate (Abiraterone)
- Hauptnebenwirkung aufgrund erhöhter Mineralkortikoidbildung (Hypokaliämie, Hypertonie, Ödeme)  
-> begleitende Prednison-Einnahme erforderlich



## Auch einsetzbar vor Chemotherapie???

- > Phase III – Studie Abirateron+Prednison vs. Placebo+Prednison bei chemonaiven Pat läuft

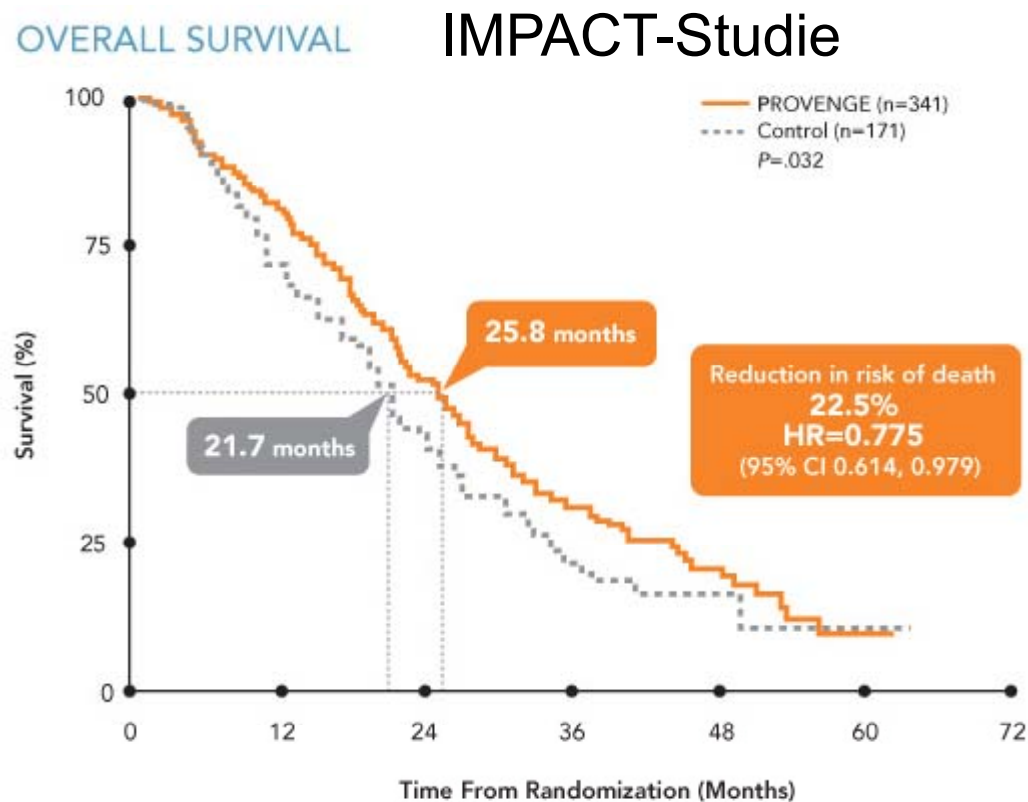
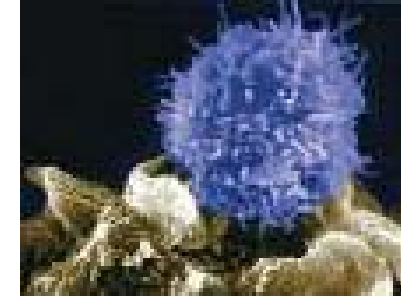






## *Sipuleucel-T (Provenge®)*

- 1. Immuntherapie für eine maligne Erkrankung



Seit 04/2010 in USA zugelassen für  
Max minimal metastatisches CRPC

- Leukapherese notwendig
- Kosten: 93.000 \$
- Studie mit statist. Schwächen



---

Sipulecel

ARN-509

SARDS

Calcitriol

TAK-700

### 3.) Hoffnungsträger

MDV3100

TOK-001

Epithilone

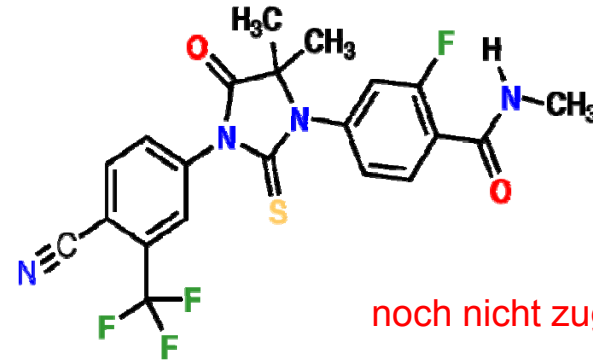
Cabazitaxel

Abirateron

Patupilone



## MDV 3100



- Androgenrezeptor-Antagonist
- 5-fach höhere Affinität zum Androgenrezeptor verglichen mit Bicalutamid, geringere Adaptation der Tumorzellen
- Phase II Studie: PSA-Abfall >50% bei 57% (chemonaiv) bzw. 45% (postchemo)
- Phase III Studien laufen:
  - AFFIRM: vs Placebo, post-docetaxel
  - PREVAIL: vs Placebo, chemonaive Pat.
- Phase II Studie (TERRAIN) ab 03/2011: vs Bicalutamid, chemonaive Pat.

## Laufende Studien

---



- TAK-700
  - Hemmung der 17,20-Lase -> verhindert Testosteronsynthese im adrenalen, testikulären und prostatisthen Gewebe
- OGX-011
  - reduziert die Expression von Clusterin (antiapoptotisches Protein) -> sensitiviert Prostata-Ca-Zellen für den zytotoxischen Effekt der Chemotherapie
- Tasquinimod (TASQ)
  - Unterdrückt immunsuppressive und neoangiogenetische Mechanismen
- Lenalidomid
  - Immunmodulierende Effekte sowie direkte antitumor- und antiangiogenetische Wirkung

## Take-Home-Message

---



- Mit Cabazitaxel gibt es aktuell eine neue 2nd line Therapie für das CRPC
- Denosumab könnte in Zukunft Zometa als Begleittherapie zur Reduktion von Skelettkomplikationen ablösen
- Abirateron im Härtefallprogramm anwendbar
- Sipuleucel-T: 1. Impfstoff für eine maligne Erkrankung bei fraglichem Nutzen und Durchführbarkeit
- Derzeit intensive Forschung nach weiteren Therapien



---

Sipulecel  
ARN-509  
SARDS  
TAK-700  
TOK-001  
Patupilone  
Zitaxel  
Eputhilone  
MDV3100  
Calcitriol

