

Behandlung älterer Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs

# Cabazitaxel für ein optimiertes Therapiemanagement

**Paris, EAU 2012. Ältere Patienten mit Prostatakarzinom werden häufig nicht adäquat behandelt. So verzichten viele Ärzte auf den Einsatz einer Chemotherapie. Dabei können auch ältere Männer mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach vorgängiger chemotherapeutischer Behandlung mit Docetaxel von einer Chemotherapie mit Cabazitaxel (Jevtana®) profitieren, wie die Daten der TROPIC-Studie zeigen.<sup>1</sup> Daher sollten ältere Patienten – vor allem, wenn sie ansonsten einen guten Gesundheitsstatus aufweisen – ebenso behandelt werden wie jüngere und falls notwendig auch eine Chemotherapie erhalten, so das Fazit der Experten auf einem Symposium, das im Februar 2012 während des EAU<sup>a</sup>-Kongresses in Paris stattfand.<sup>2</sup>**

Viele ältere Männer, die unter Prostatakrebs leiden, erhalten nicht dieselbe Therapie wie jüngere Patienten. So werden sie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig nicht chemotherapeutisch behandelt mit der Begründung, dass sie wegen ihres Alters hierfür nicht geeignet sind. Durch eine etablierte Chemotherapie kann aber auch bei Patienten im hohen Alter eine verlängerte Überlebenszeit erreicht werden, wie Dr. med. Matti Aapro, Genolier, einer der Referenten des EAU-Symposiums, anhand einer Subgruppenanalyse der TAX327-Studie darlegte.<sup>3</sup> In deren Verlauf konnte unter einer dreiwöchentlichen Behandlung mit Docetaxel plus Prednison das Sterberisiko der über 68-jährigen mCRPC-Patienten um 23% und das der über 75-jährigen um 20% reduziert werden gegenüber denjenigen Patienten, die Mitoxantron und Prednison erhalten hatten.

## Cabazitaxel ermöglicht Benefit auch für ältere mCRPC-Patienten

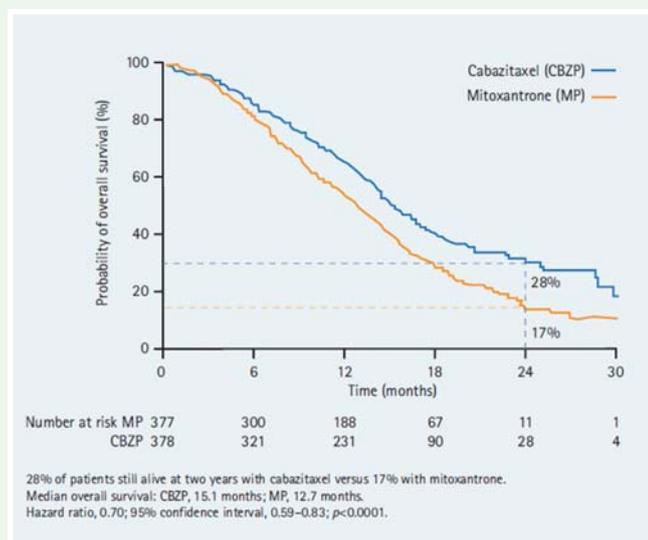
Wenn die Erkrankung trotz Docetaxel-Behandlung fortschreitet, können auch Patienten im fortgeschrittenen Alter – ebenso wie die jüngeren – von einer weiteren Chemotherapie mit Cabazitaxel profitieren, wie die Ergebnisse der TROPIC-Studie belegen.<sup>1</sup> An der Untersuchung nahmen 755 mCRPC-Patienten teil, die zuvor mit einem Docetaxel-haltigen Regime behandelt worden waren. Nach Randomisierung erhielten 378 Patienten Cabazitaxel i.v. (25 mg/m<sup>2</sup>), 377 Patienten Mitoxantron i.v. (12 mg/m<sup>2</sup>) in jeweils maximal zehn Zyklen à drei Wochen. Zudem wurde den Patienten in beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Therapiedauer Prednison (10 mg/Tag) verabreicht. Unter Cabazitaxel verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben signifikant auf 15,1 Monate im Vergleich zu 12,7 Monaten unter Mitoxantron

Was die Sicherheit der Therapie betrifft, zeigte Cabazitaxel ein gut zu kontrollierendes Nebenwirkungsprofil. In der TROPIC-Studie standen – wie bei anderen Taxanen auch – hämatologische Störungen wie Neutropenien Grad  $\geq 3$  (82%) oder febrile Neutropenien (8%) im Vordergrund, zudem traten auch Diarrhöen auf (Grad  $\geq 3$ : 6%).<sup>1</sup> Solche unerwünschten Effekte sind bekannt und gut handhabbar, erfordern aber ein proaktives Nebenwirkungsmanagement. Bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen gehört hierzu unter anderem ein umfassendes Monitoring sowie die Gabe von G-CSF<sup>b</sup> zur Neutropenieprophylaxe. Erste Erfahrungen aus dem klinischen Alltag bestätigen, dass Cabazitaxel gut vertragen wird – besser noch als im Rahmen der TROPIC-Studie beobachtet – und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.<sup>4-6</sup> Ebenfalls hat die Anwendung von Cabazitaxel in der Praxis eine Verbesserung der Schmerzkontrolle ab den ersten Behandlungszyklen gezeigt.<sup>7</sup>

## Der Gesundheitsstatus ist entscheidend für die Therapiewahl

Durch entsprechende Behandlung kann also im Alter die Lebenserwartung von Männern mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom verlängert werden. Dabei sollte die Therapieentscheidung auf Grundlage des individuellen Gesundheitsstatus erfolgen und nicht vom chronologischen Alter des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden, betonte Dr. Aapro. Die Empfehlungen der SIOG<sup>c</sup> hierzu für Patienten, die unter einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom leiden, lassen sich folgendermassen zusammenfassen:<sup>8</sup>

- ▶ Ansonsten körperlich gesunde ältere Patienten sollten ebenso behandelt werden wie jüngere, d.h. nach Hormontherapie erhalten diese Patienten eine Standard-Chemotherapie.
- ▶ Ältere Patienten mit leichten sowie reversiblen, behandelbaren Komorbiditäten sollten – nach entsprechender medizinischer Intervention – ebenfalls die chemotherapeutische Standardbehandlung erhalten.
- ▶ Patienten mit klinisch relevanten, irreversiblen Komorbiditäten sollten mit einer entsprechend adaptierten, eventuell wöchentlichen Chemotherapie behandelt werden.
- ▶ Ältere Patienten, die sich im Endstadium der Krankheit befinden, bettlägerig sind, schwere kognitive Defizite oder schwerwiegende Komorbiditäten aufweisen, sollten eine palliative Therapie zur Linderung der Symptomatik erhalten.



**Fig. 1: Overall survival in the TROPIC trial. Reproduced with permission from De Bono JS, et al. Lancet 2010;376:1147-54.<sup>1</sup>**

Interview mit Dr. med. Matti Aapro, Genolier

## «Cabazitaxel ändert grundlegend den Therapieansatz bei mCRPC-Patienten»

**Durch eine Chemotherapie mit Cabazitaxel kann die Lebenserwartung älterer Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom verlängert werden. Über die Optimierung des Therapiemanagements bei älteren mCRPC-Patienten und die Bedeutung von Cabazitaxel hierbei sprachen wir mit Dr. med. Matti Aapro, Genolier.**



Dr. med. Matti Aapro, FMH Onkologie, Clinique de Genolier, Genolier

**?** In Ihrer Präsentation während eines EAU-Symposiums haben Sie die Optimierung des modernen Therapiemanagements bei älteren Patienten mit mCRPC in den Vordergrund gestellt. Warum ist es so wichtig, hier zum Handeln aufzurufen und was soll erreicht werden?

**Dr. Aapro:** Der Trend geht dahin, dass ältere Männer mit einem Prostatakarzinom nicht dieselbe Behandlung erhalten wie jüngere. Eine der Hauptbotschaften des Symposiums war es, klarzustellen, dass es jedoch keinen Grund gibt, wirksame kurative oder palliative Massnahmen älteren Patienten nur aufgrund ihres Alters vorzuenthalten. Es ist zwar richtig, dass in einigen Fällen gesundheitliche Probleme eine radikale Prostatektomie, eine Hormontherapie oder eine Chemotherapie erschweren. Es gibt jedoch viele ältere Männer, die diese Behandlungen sehr gut vertragen. Wir dürfen daher die Therapie nicht auf Grundlage des chronologischen Alters auswählen, sondern müssen auf der Basis des physiologischen Status entscheiden. Ältere Patienten sollten also genauso behandelt werden wie jüngere, sofern sie keine Komorbiditäten aufweisen, die den Gesamtzustand relevant beeinträchtigen. Dies ist umso wichtiger, da es aufgrund der steigenden Lebenserwartung europaweit zunehmend mehr Patienten mit Prostatakrebs im Alter von 75 Jahren oder darüber gibt.

**?** Wie ändert sich – unter Berücksichtigung der Ergebnisse von TROPIC – die Therapie des mCRPC mit der Einführung von Cabazitaxel?

**Dr. Aapro:** Die Daten der TROPIC-Studie zeigen, dass sich die Überlebenszeit von Männern mit einem mCRPC, das trotz Docetaxel-Behandlung fortschreitet, unter Cabazitaxel klinisch relevant um 2,4 Monate verlängert im Vergleich zu einer Mitoxantron-haltigen Therapie.<sup>1</sup> Dabei profitieren selbst die ältesten Patienten von einer längeren Überlebenszeit. Mit der Einführung von Cabazitaxel steht dem Arzt also neben anderen neuen Therapiemöglichkeiten eine wirksame chemotherapeutische Behandlungsoption bei Patienten jeden Alters für die Zeit nach Docetaxel zur Verfügung. Damit hat sich der gesamte Ansatz bei

der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms grundlegend geändert. Meiner Auffassung nach sollte es daher – vor dem Hintergrund der guten Wirksamkeit und des günstigen Sicherheitsprofils der Substanz – in Zukunft möglich sein, Cabazitaxel auch bei Patienten einzusetzen, die vorher keine Therapie mit Docetaxel erhalten haben. Wir erwarten die Ergebnisse einer entsprechenden Studie, die den Einsatz von Cabazitaxel als Erstlinientherapie untersucht und aktuell durchgeführt wird.

**?** Wie beurteilen Sie die ersten Zwischenergebnisse des aktuell laufenden Compassionate-Use-Programms (CUP)?

**Dr. Aapro:** Im Rahmen des CUPs werden bei lebensbedrohlich erkrankten mCRPC-Patienten Daten zur Verträglichkeit der Therapie unter Bedingungen der alltäglichen Praxis erhoben. Die auf der ECCO/ESMO<sup>a</sup> 2011 und dem ASCO GU<sup>e</sup> 2012 präsentierten Zwischenergebnisse des Programms zeigen, dass Cabazitaxel unter Praxisbedingungen eine hohe Sicherheit aufweist.<sup>4-6</sup> So ergab die Auswertung der Daten von 399 Patienten, dass die Rate der Nebenwirkungen inklusive febriler Neutropenien (6,3%) noch niedriger war als in der TROPIC-Studie und die unerwünschten Effekte gut beherrscht werden konnten, obwohl es sich bei den Teilnehmern des CUPs um eine schwierig zu behandelnde Patientenpopulation mit fortgeschrittener Erkrankung und Komorbiditäten handelt. Nach den Beobachtungen der behandelnden Ärzte wird Cabazitaxel demnach ausgesprochen gut von den Patienten toleriert. Ein solches Programm ist deswegen von besonderer Bedeutung, da es einen besseren Überblick über die Anwendung des Medikaments sowie seine Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen ermöglicht.

**?** Welche Bedeutung haben die febrilen Neutropenien und deren Prävention mit G-CSF bei älteren Patienten?

**Dr. Aapro:** Eine febrile Neutropenie infolge einer Chemotherapie kann – je nach Art der Behandlung – mehr oder weniger häufig als unerwünschter Effekt auftreten. Bei einer Chemotherapie mit einem moderaten Risiko von 10 bis 20% empfehlen die Leitlinien der EORTC<sup>f</sup>, patientenbezogene Faktoren wie das Lebensalter mit zu berücksichtigen, um das individuelle Gesamtrisiko beurteilen zu können.<sup>9</sup> So ist bei über 65-jährigen Patienten die Gefahr grösser, dass sie im Verlauf der Behandlung eine febrile Neutropenie entwickeln. Zur Prävention muss daher der Einsatz von G-CSF bei diesen Patienten mit erhöhtem Risiko in Betracht gezogen werden. Dabei ist es meiner Auffassung nach wichtig, den Wachstumsfaktor bei entsprechendem individuellem Risiko von Beginn der

Chemotherapie an zu geben, da die grösste Gefahr, eine Neutropenie zu erleiden, während des ersten Therapiezyklus besteht.

**?** Welche speziellen Anforderungen gibt es für das multidisziplinäre Therapiemanagement älterer Patienten mit Prostatakrebs?

**Dr. Aapro:** Die multidisziplinäre Vorgehensweise, bei der fachübergreifend Spezialisten zusammenarbeiten, ist von grosser Bedeutung bei der Behandlung von mCRPC-Patienten jeden Alters. Für ältere Patienten gelten dabei keine speziellen Anforderungen. Ich denke, es ist vielmehr entscheidend, dass sich die Einstellung zur fachübergreifenden Zusammenarbeit insgesamt weiterentwickeln muss. Das bedeutet, dass Experten wie Urologen, medizinische Onkologen, Radioonkologen und verschiedene andere Fachpersonen im Rahmen von Tumorboards bei jedem Patienten über mögliche Therapieansätze diskutieren und auf dieser Grundlage unter Berücksichtigung der psychosozialen Gegebenheiten eine individuelle Behandlungsstrategie ausarbeiten sollten.

**Wir danken Herrn Dr. Aapro für das Interview.**

- a EAU: European Association of Urology
- b G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
- c SIOG: International Society of Geriatric Oncology
- d ECCO/ESMO: European CanCER Organisation/European Society for Medical Oncology
- e ASCO GU: American Society of Clinical Oncology GenitoUrinary
- f EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**Referenzen:**

1. de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–55.
2. Symposium « Optimising the management of senior adults with prostate cancer » im Rahmen des 27th Annual European Association of Urology (EAU) Congress am 26. Februar 2012, Veranstalter: Sanofi-Aventis
3. Berthold DR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–45.
4. Heidenreich A, et al. Cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen: Interim analysis results from an ongoing compassionate-use programme. *European Multidisciplinary Congress 2011: Poster 7044.*
5. Babbek S, et al. A cohort compassionate-use and early-access programs with cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: interim results. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5; abstr 172).
6. Braccarda S, et al. Preliminary safety results of an Italian early-access program (EAP) with cabazitaxel plus prednisone (CbzP) in patients with docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl 5; abstr 253).
7. Bahl A, et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Interim safety and quality-of-life (QOL) data from the U.K. early access program (NCT01254279). *J Clin Oncol* 30. 2012; 30(suppl 5; abstr 44).
8. Droz JP, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU International* 2010; 106, 462–9.
9. Aapro MS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011; 47(1): 8–32.

Die Marktzulassung von Jevtana® (Cabazitaxel) erfolgte in der Schweiz durch die Swissmedic im April 2011, in der EU durch die Europäische Kommission im März 2011 und in den USA durch die FDA im Juni 2010.

### IMPRESSUM

**Berichterstattung und Interview:**

Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag

**Redaktion:** Thomas Becker

Unterstützt von sanofi-aventis (schweiz) ag, Route de Montfleury 3, 1214 Vernier

© Aerzterverlag medinfo AG, Erlenbach