

ARASENS-Studie untersucht Darolutamid Androgenrezeptor-Inhibitor auch bei metastasiertem Prostatakarzinom wirksam

Der Androgenrezeptor-Inhibitor Darolutamid hat seine Effektivität bei Patienten mit nicht metastasiertem und hormonresistentem Prostatakrebs bereits unter Beweis gestellt. Wirkt er auch bei bereits metastasiertem Prostatakrebs? In einer internationalen Studie unter US-amerikanischer Leitung ist man unlängst dieser Frage nachgegangen.

Darolutamid (Nubeqa®) ist ein oraler Androgenrezeptor-Inhibitor, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und eine starke antagonistische Wirkung zeigt, wodurch das Wachstum der Prostatakrebszellen gehemmt wird. Gleichzeitig besitzt er ein limitiertes Potenzial für klinisch relevante Drug-drug-Interaktionen. In Studien mit Patienten mit nicht metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakrebs (nmCRPC; z.B. Phase-III-Studie ARAMIS) zeigte Darolutamid einen potenten antitumoralen Effekt. So war in ARAMIS das mediane metastasenfreie Überleben fast zwei Jahre länger und das Mortalitätsrisiko um 31% geringer bei den Patienten, die Darolutamid plus Androgendeprivation erhalten hatten, als bei den Patienten der Vergleichsgruppe unter Plazebo plus Androgendeprivation – mit einer vergleichbaren Inzidenz von Nebenwirkungen in beiden Gruppen. In der nun im «New England Journal of Medicine» erschienenen ARASENS-Studie wollte man die Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von Darolutamid (plus weitere Medikamente) bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) evaluieren (1).

Mortalitätsrisiko um 32,5% geringer als unter Plazebo

An der internationalen, doppelblinden Phase-III-Studie nahmen 1306 Pa-

tienten (mittleres Alter 67 Jahre) teil, 78,2% von ihnen hatten einen Gleason-Score von 8 oder mehr, 79,5% litten unter Knochenmetastasen. Vor der 1:1-Randomisierung erhielten alle eine androgendeprivierende Therapie und nach der Randomisierung das Chemotherapeutikum Docetaxel (6 Zyklen), wobei eine Gruppe zusätzlich mit Darolutamid (600 mg/2-täglich, n = 651) und die andere mit Plazebo (n = 655) behandelt wurde. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Es starben 533 Patienten, davon 229 unter Darolutamid und 304 unter Plazebo. Das Mortalitätsrisiko war in der Verumgruppe um 32,5% geringer als im Plazeboarm (Hazard Ratio [HR]: 0,68, p < 0,001). Das Gesamtüberleben nach vier Jahren betrug 62,7% in der Darolutamid- und 50,4% in der Plazebogruppe. Der positive Behandlungseffekt von Darolutamid zeigte sich über fast alle Subgruppen hinweg.

Vorteil auch bei sekundären Endpunkten

Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte, erfasst jeweils im Abstand von 12 Wochen, zeigte Darolutamid Vorteile. So war die Zeit bis zur Entwicklung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, bis zur Progression der Schmerzen und bis zum Auftreten ei-

nes symptomatischen skelettalen Ereignisses in der Verumgruppe signifikant länger als unter Plazebo. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Viele dieser Nebenwirkungen waren mit dem Einsatz von Docetaxel verbunden, wobei die höchsten Raten in Phasen mit der gleichzeitigen Gabe von Docetaxel plus Darolutamid oder Plazebo in beiden Gruppen zu verzeichnen waren. Das Auftreten von Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen betrug 66,1% in der Darolutamidgruppe und 63,5% in der Plazebogruppe. Die häufigste dieser Grad-3- oder -4 Nebenwirkungen war eine Neutropenie (bei 33,7 resp. 34,2%).

Die Studie habe gezeigt, dass das Gesamtüberleben auch bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom unter dem Einfluss einer Kombination aus Darolutamid, androgendeprivierender Therapie und Docetaxel signifikant besser sei, als unter Plazebo, androgendeprivierender Therapie und Docetaxel, berichteten die Autoren. Die Ergebnisse unterstützen den Einsatz von Darolutamid auch bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom. ■

Klaus Duffner

Quelle: Smith MR et al.: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386:1132-1142.