

Landesweiten Qualitätskonferenz 2023

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

Dr. med. Markus Schöne
MVZ für Urologie und Uroonkologie
Speyer

Vorsitzender des Berufsverbandes der
Deutschen Urologie in Rheinland-Pfalz

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

- Prävention – Vorsorge – Screening (PSA) ?
- Diagnostik – multiparametrische MRT, (Fusions-)Biopsie
- Ausbreitungsdiagnostik (PSMA-PET-CT)
- Partizipative Entscheidungsfindung : Therapie
- Therapiebegleitung
- Nachsorge
- Rezidiv/ metastasierte Erkrankung : systemische, ggf. multimodale Therapie
- Palliativversorgung

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

- Partizipative Entscheidungsfindung Therapie



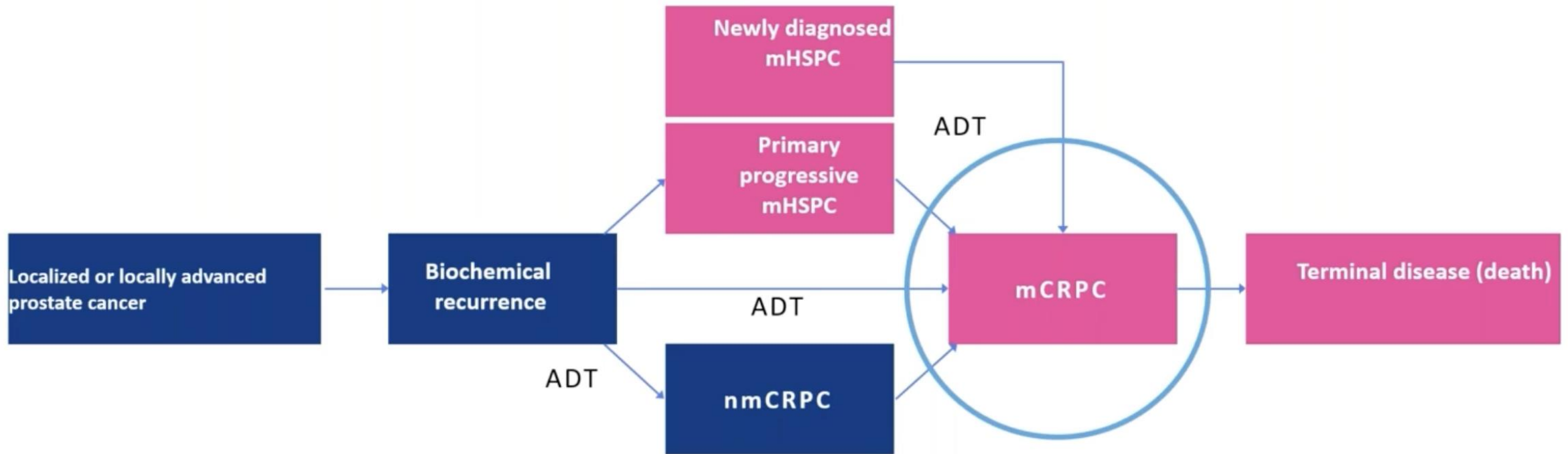
Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

- Prävention – Vorsorge – Screening (PSA) ?
- Diagnostik – multiparametrische MRT, (Fusions-)Biopsie
- Ausbreitungsdiagnostik (PSMA-PET-CT)
- Partizipative Entscheidungsfindung: Therapie
- Therapiebegleitung
- Nachsorge
- Rezidiv/ metastasierte Erkrankung : systemische, ggf. multimodale Therapie
- Palliativversorgung

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

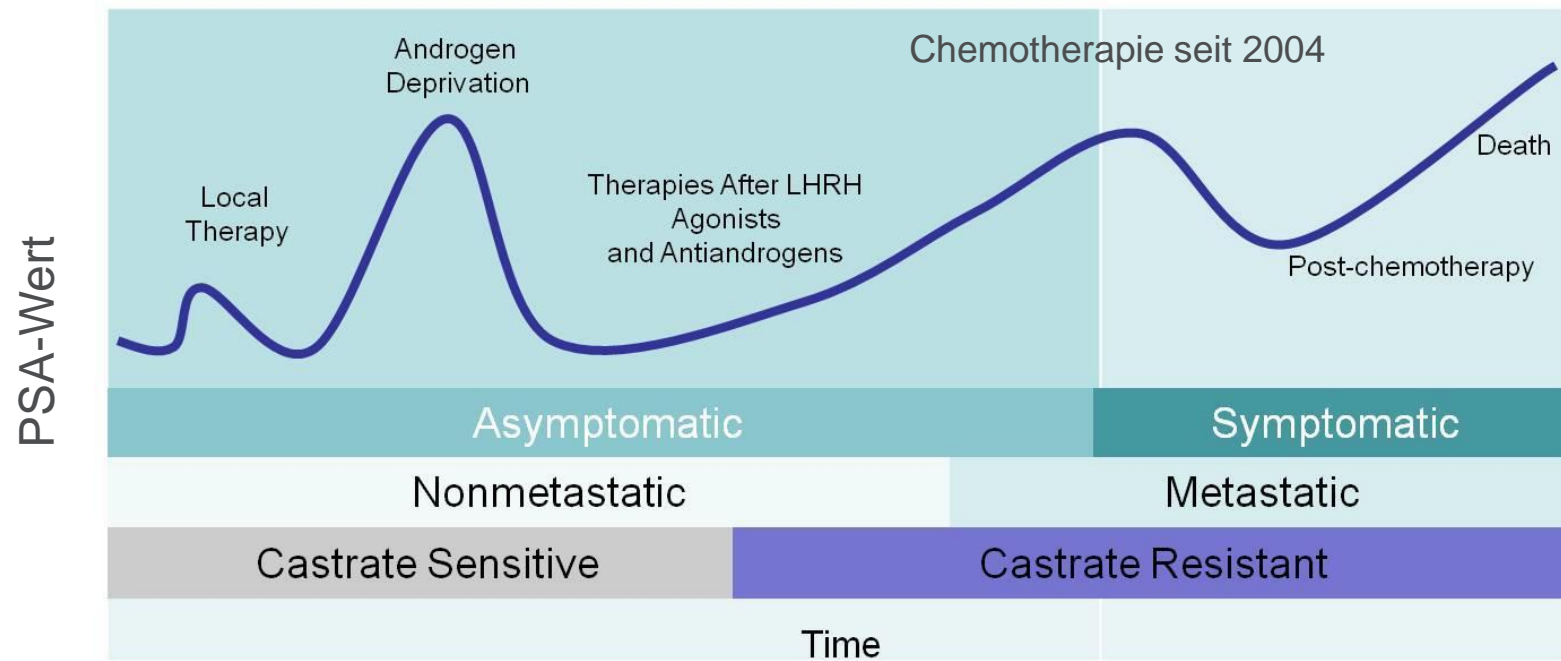
- Prävention – Vorsorge – Screening (PSA) ?
- Diagnostik – multiparametrische MRT, (Fusions-)Biopsie
- Ausbreitungsdiagnostik (PSMA-PET-CT)
- Partizipative Entscheidungsfindung: Therapie
- Therapiebegleitung
- Nachsorge
- **Rezidiv/ metastasierte Erkrankung : systemische, ggf. multimodale Therapie**
- Palliativversorgung

Die Landschaft des Prostatakrebses



Patienten, die an Prostatakrebs leiden und daran sterben, sind alle CRPC

Historischer Verlauf



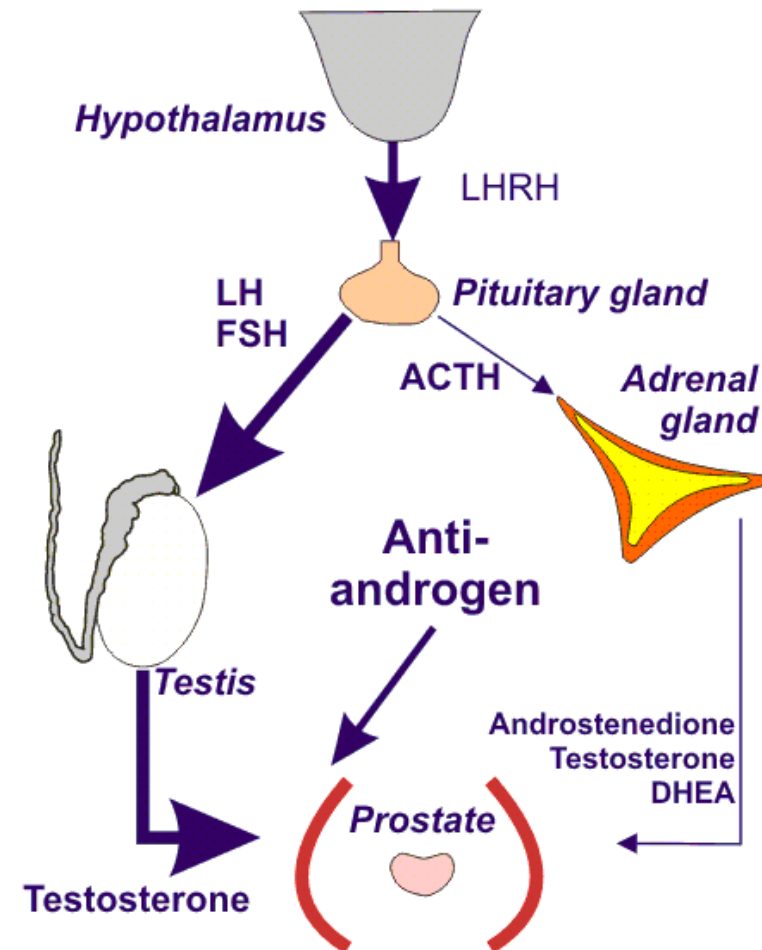
ANTI-HORMONELLE THERAPIE

Androgendeprivation seit 1966 zugelassen

LH-RH-Analoga (1-3 Monatsspritzen)

LH-RH-Antagonisten

Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid)



Medikamentöse Tumorthherapie

Bis zur Zulassung von Docetaxel 2004 keine weiteren lebensverlängernden Medikamente im kastrationrefraktären Stadium vorhanden (Palliation, Mitoxantron, z.B. Samarium)

Docetaxel (Taxotere®)

Hergestellt aus der Eibe

Zytostatikum

Stabilisiert Mikrotubuli im Zytoskelett

Verhindert die Zellteilung

Begleitende Cortisonmedikation täglich



kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

Mögliche Mechanismen der Androgen-Resistenz

Steroid-Genese aus Gewebe u/o Tumor

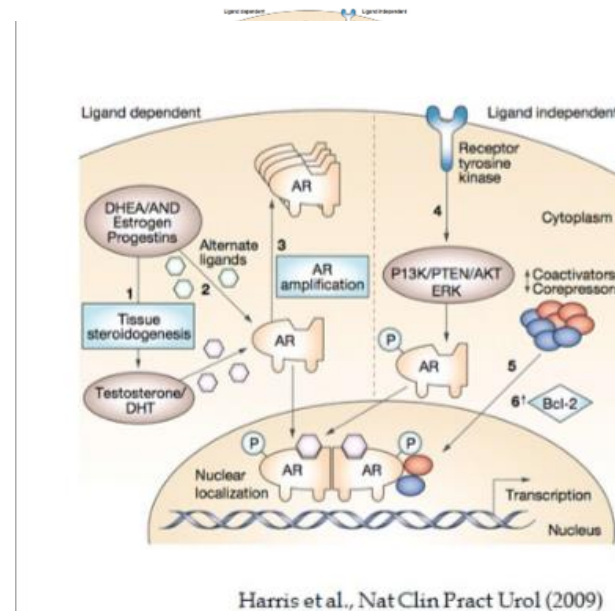
Mutationen des Androgenrezeptors

- alternative Liganden
- erhöhte Affinität für Androgene

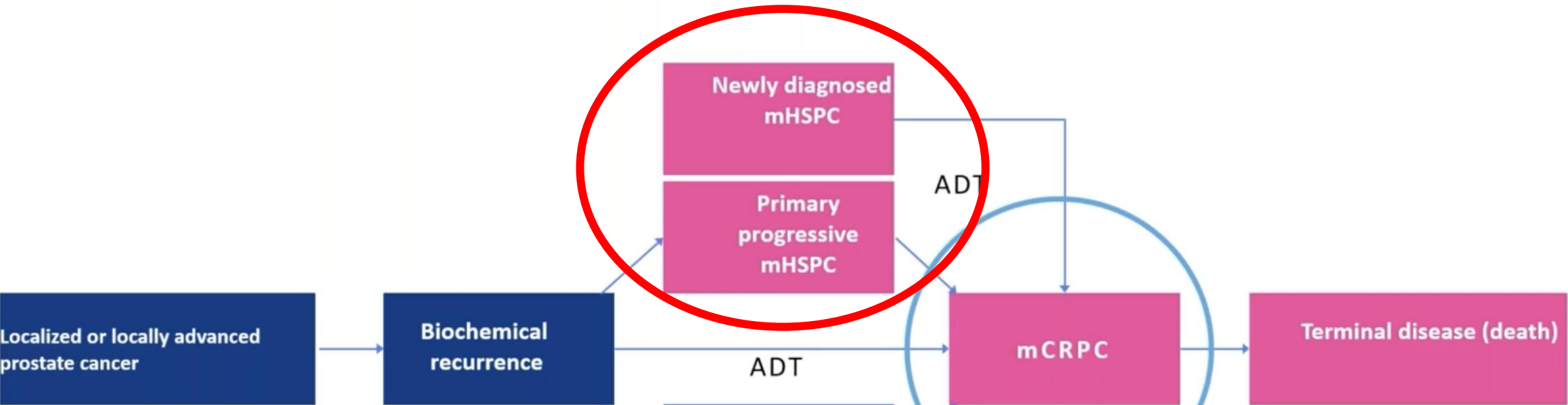
Amplifikation der Androgen-Rezeptordichte

Veränderte Balance von Co-Aktivatoren
und Co-Repressoren

Hochregulierung von antiapoptotischen
Molekülen



Die Landschaft des Prostatakrebses



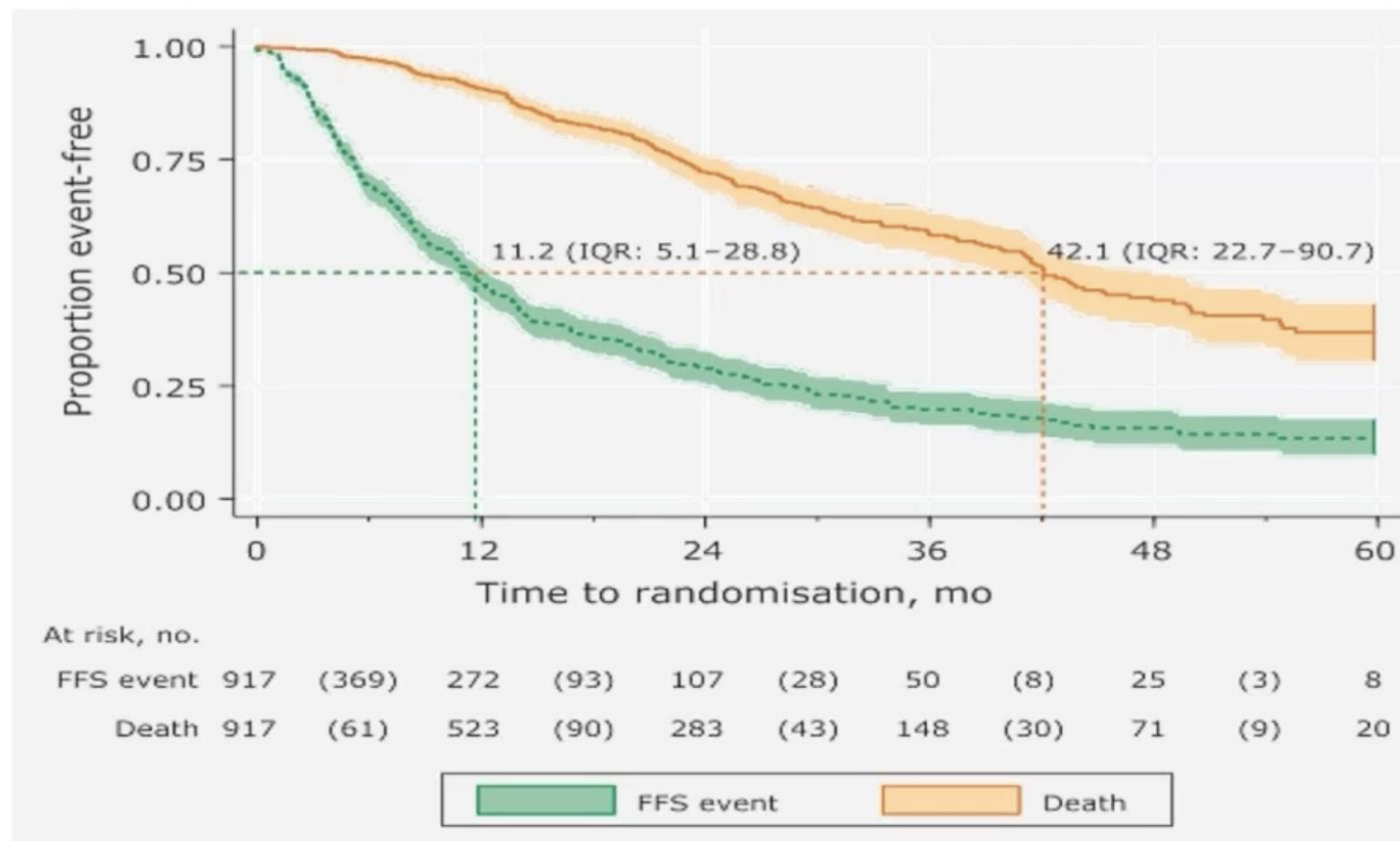
Neue Terminologie
Hormonsensitives bzw. kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

Patienten, die

alle CRPC

Ergebnis bei alleiniger ADT bei mHSPC

STAMPEDE control arm (ADT): FFS and OS



EUROPEAN UROLOGY 67 (2015) 1028-1038

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

eau
European Association of Urology

Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by Howard I. Scher on pp. 1039-1041 of this issue

Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)

Nicholas David James^{a,*}, Melissa R. Spears^b, Noel W. Clarke^c, David P. Dearnaley^{d,e}, Johann S. De Bono^{d,e}, Joanna Gale^f, John Hetherington^g, Peter J. Hoskin^h, Robert J. Jonesⁱ, Robert Laing^j, Jason F. Lester^k, Duncan McLaren^l, Christopher C. Parker^{d,e}, Mahesh K.B. Parmar^b, Alastair W.S. Ritchie^b, J. Martin Russell^m, Råto T. Strebilⁿ, George N. Thalmann^o, Malcolm D. Mason^k, Matthew R. Sydes^b

Wir können es besser machen

VERÄNDERUNG DER BEHANDLUNGSOPTIONEN IM mHSPC

Phase-III-Studien



Zulassungszeitpunkt



Der Zeitstrahl zeigt die Zulassungszeitpunkte für die jeweilige Therapie. mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, SmPC, *Summary of Product Characteristics*. ADT: Androgendeprivationstherapie.

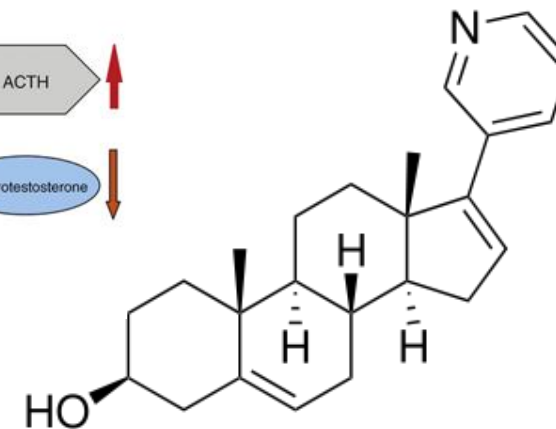
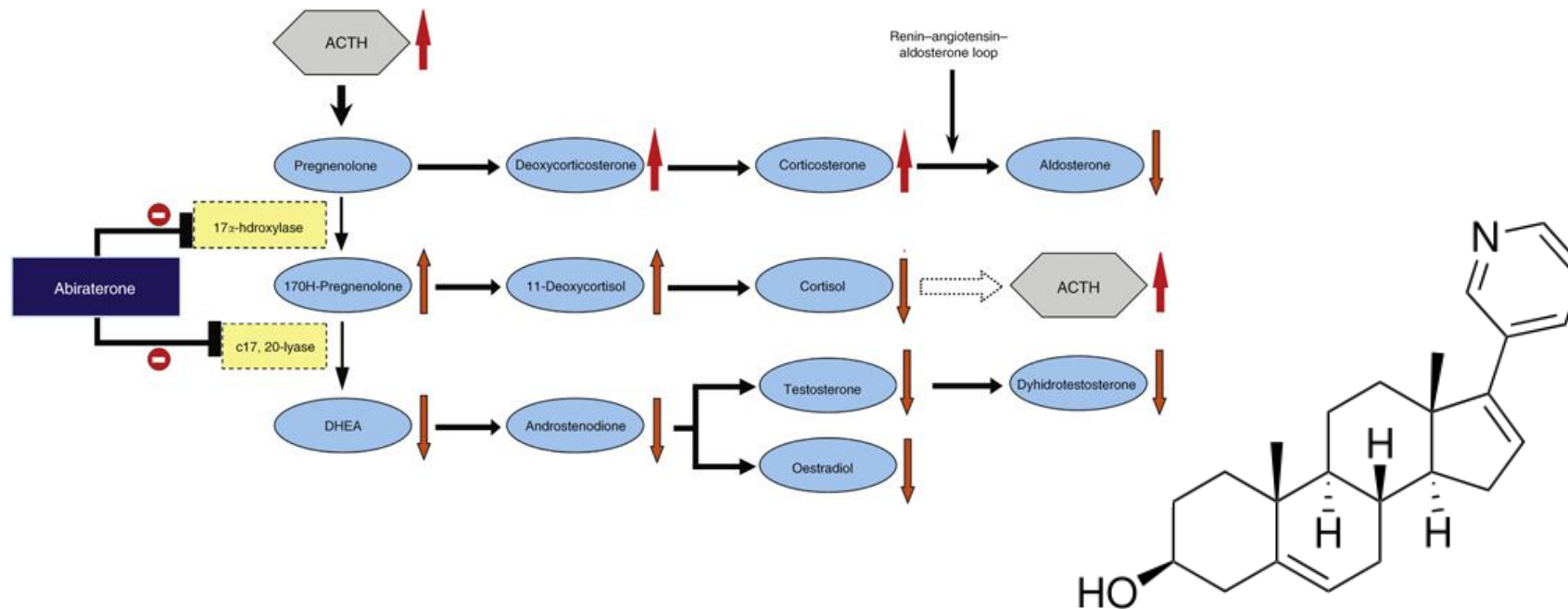
1. EMA Assessment report: Taxotere/Docetaxel Zentiva. September 2019; 2. EMA Assessment report: Zytiga. Oktober 2017; 3. Zytiga (Abirateron Acetat). SmPC. Januar 2020;

4. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten (Enzalutamid), Mai 2021; 5. ERLEADA (apalutamide). SmPC. Februar 2020. 6. Fizazi, et al. Lancet 2022. 7. Smith et al. NEJM 2022.

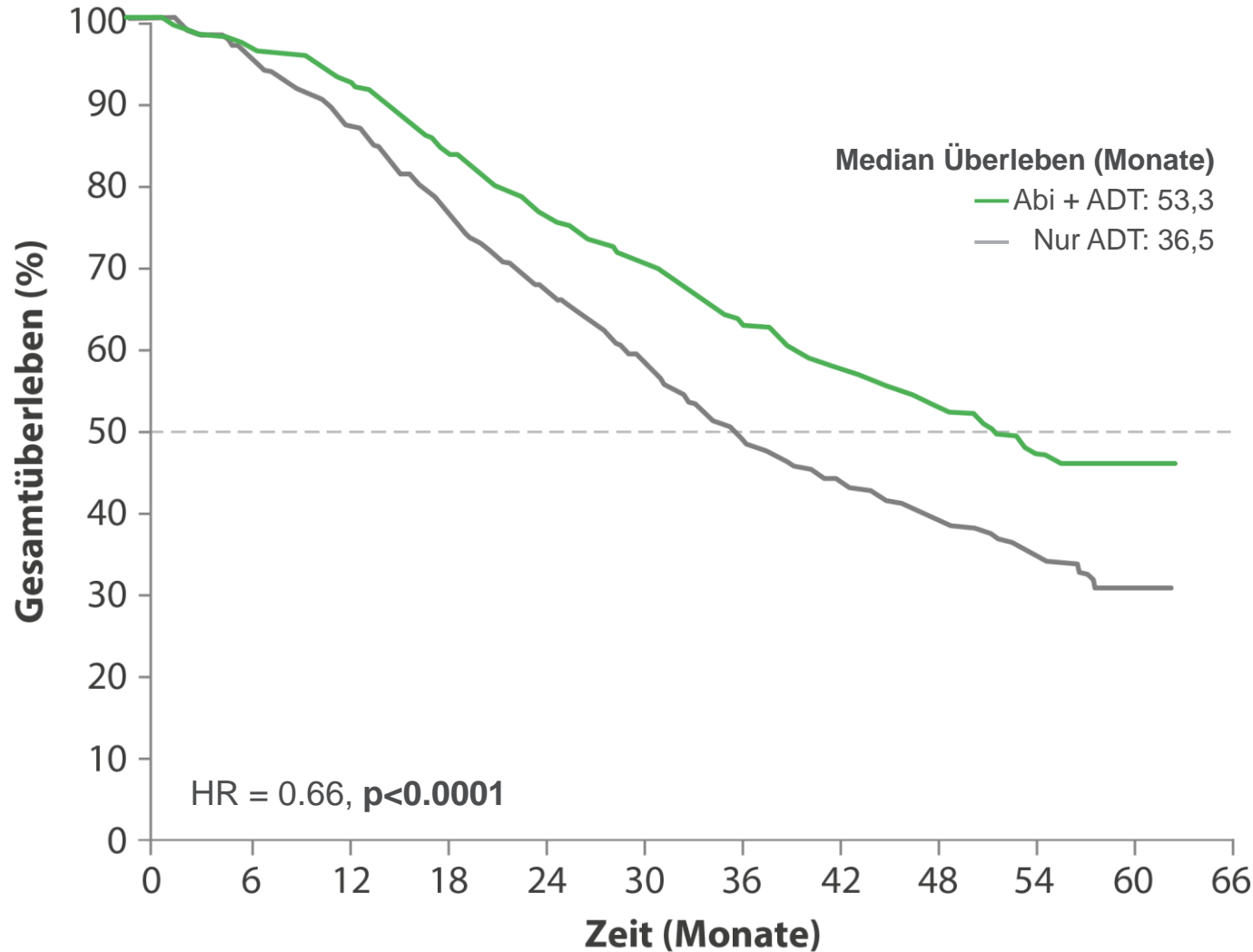
Abirateron - Selektiver Cyp 17A1-Hemmer

Zugelassen bei mCRPC prä/post Chemotherapie und mHSPC

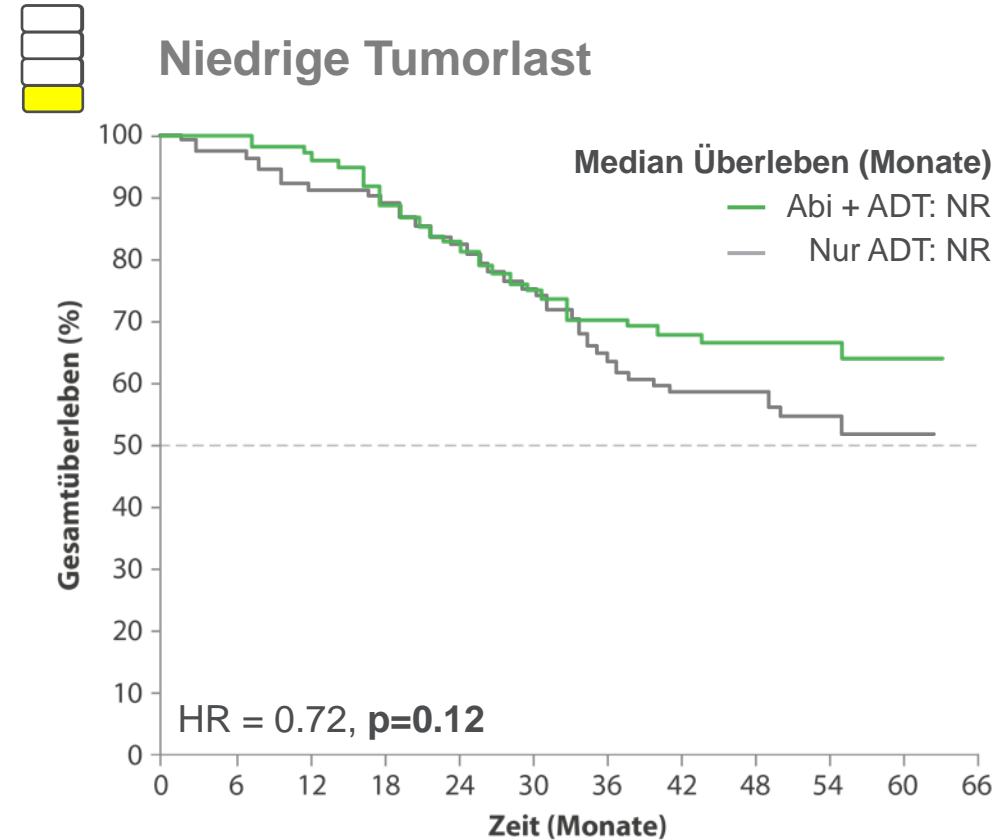
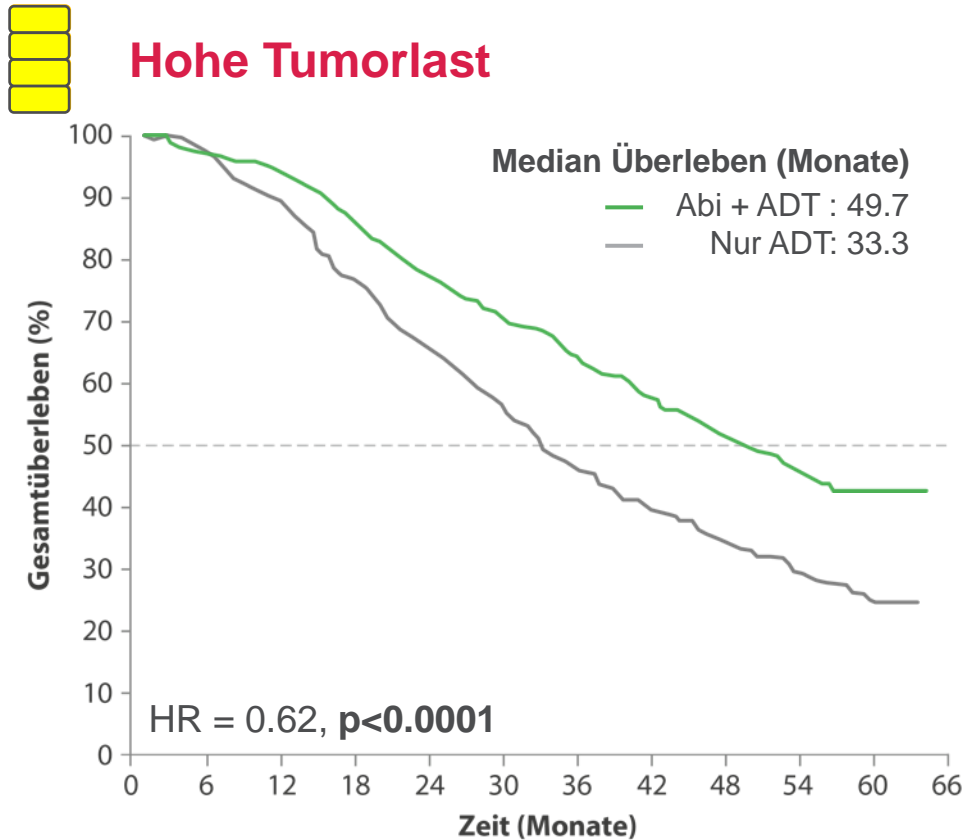
Greift in die Androgen-Biosynthese ein



LATITUDE – STUDIE: FINALE OS-ANALYSE



Abirateron + ADT zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von 17 Monaten bei neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC Patienten (33 %).



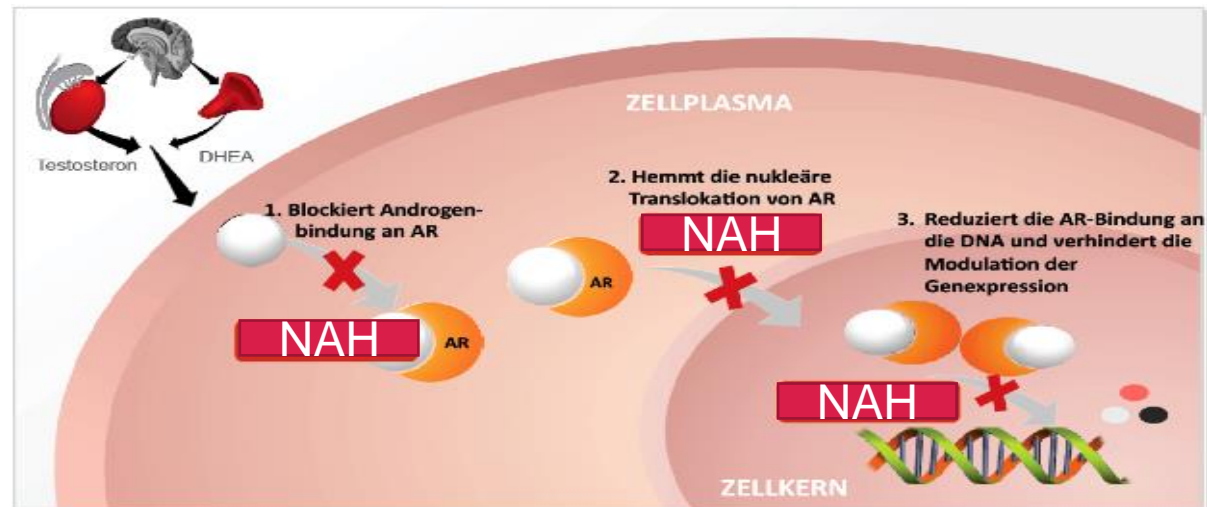
**Abirateron + ADT (exploratorische post-hoc Analyse):
Kein signifikanter Vorteil bei niedriger Tumorlast**

Orale Androgenrezeptor (AR)-Inhibitoren, 2. Generation

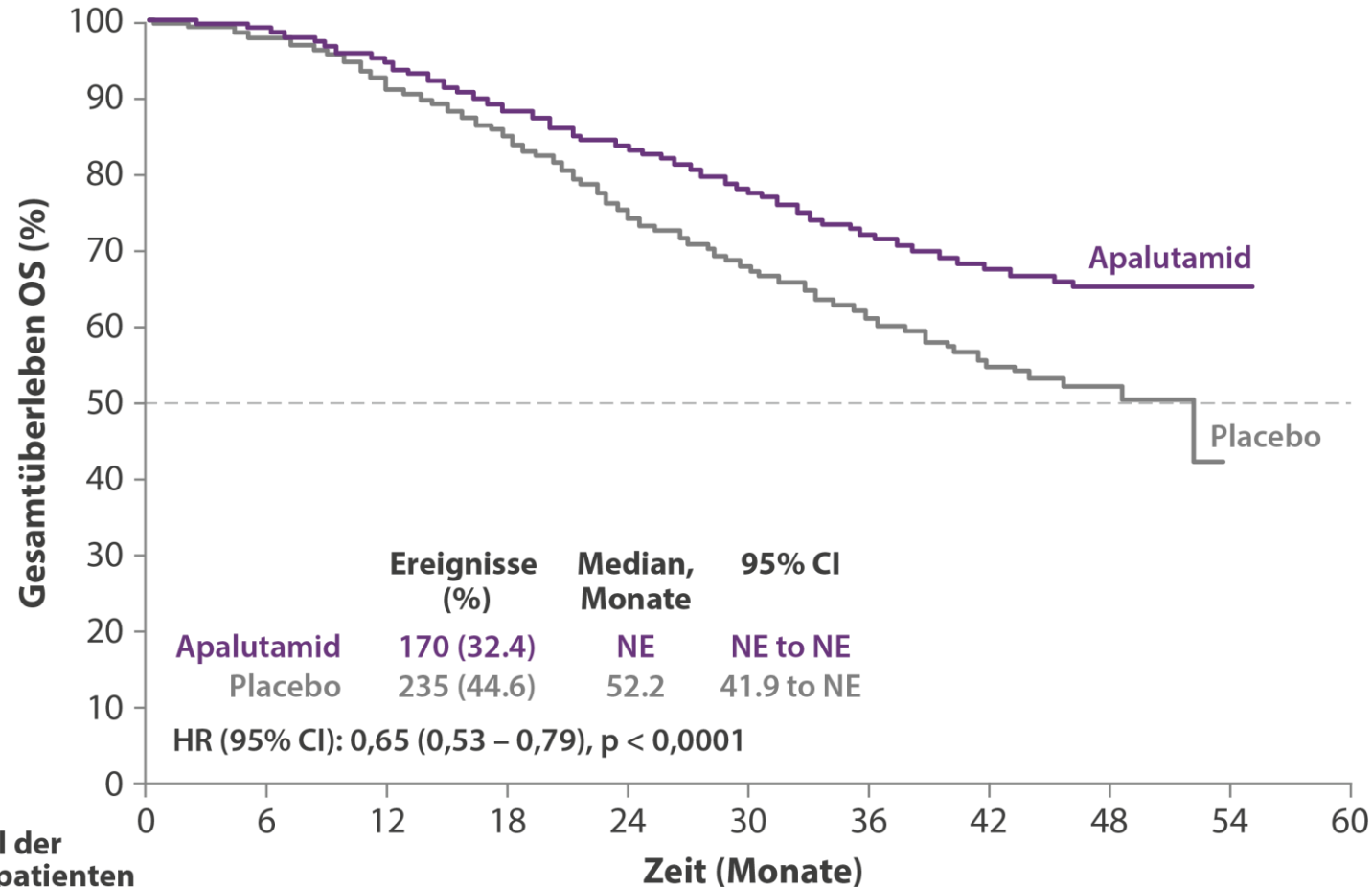
Vorhandenes Testosteron kann nicht an den Rezeptor binden

Hemmen den AR-Signalweg auf mehreren Ebenen

- Apalutamid
- Enzalutamid
- Darolutamid



TITAN – STUDIE: FINALE ANALYSE GESAMTÜBERLEBEN



Anzahl der Risikopatienten

Apalutamid	525	513	489	452	425	394	362	227	52	3	0
Placebo	527	510	474	436	374	339	301	181	43	0	0

Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Apalutamid plus ADT Behandlung versus Placebo plus ADT

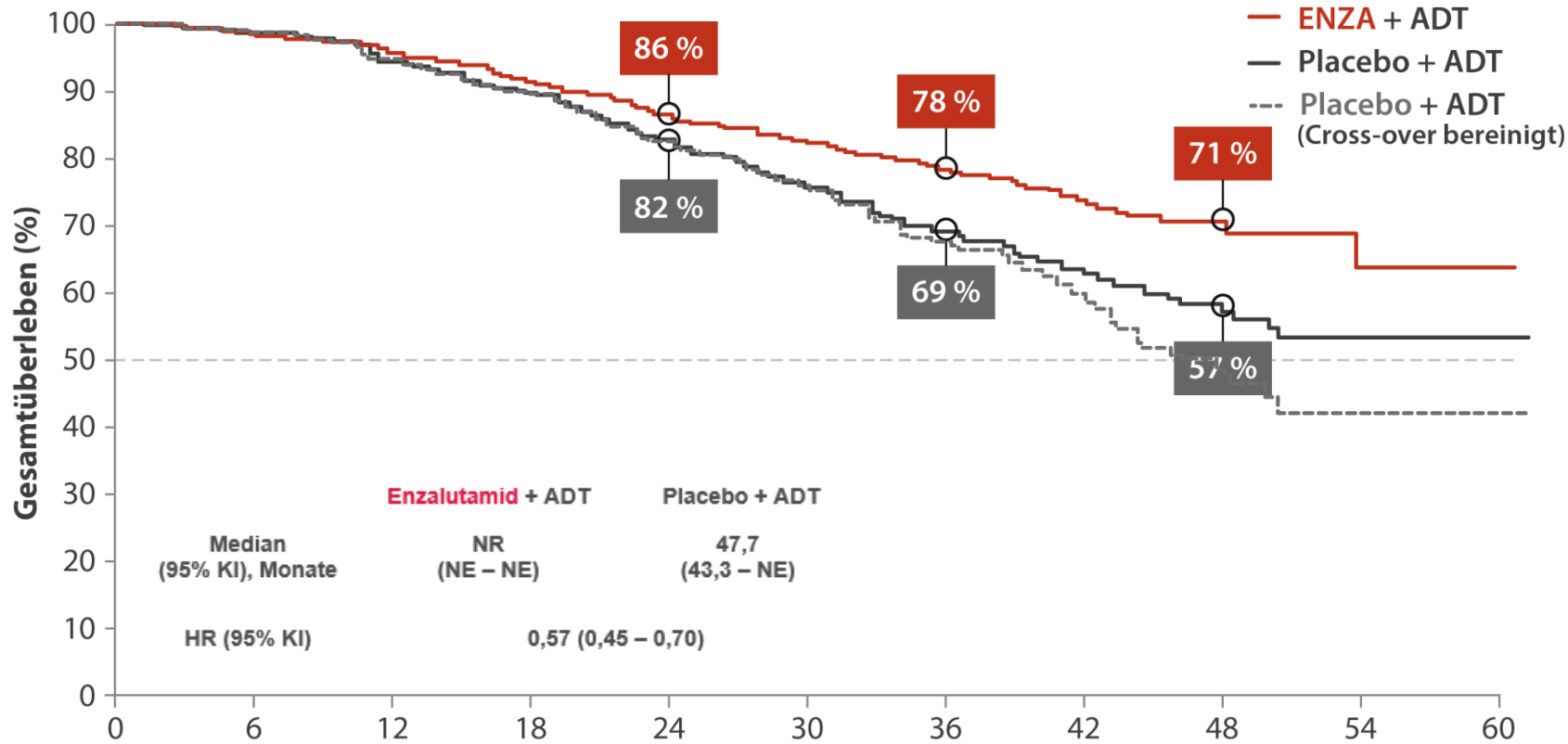
TITAN – STUDIE: FINALE OS ANALYSE

Subgruppe	APA + ADT Ereignis/n	PBO + ADT Ereignis/n	Medianes OS Monate APA + ADT	Medianes OS Monate PBO + ADT		HR (95% CI)
Tumorvolumen						
Hoch	134/325	175/335	NR	38,7		0,70 (0,56-0,88)
Niedrig	36/200	60/192	NR	NR		0,52 (0,35-0,79)
Anzahl der Knochenläsionen						
≤ 10	76/318	108/331	NR	NR		0,69 (0,52-0,93)
> 10	94/207	127/196	NR	26,9		0,54 (0,42-0,71)
Metastasenstadium zur Diagnose						
M0	20/85	29/59	NR	41,2		0,39 (0,22-0,69)
M1	140/411	199/441	NR	48,7		0,68 (0,55-0,85)
Krankheitsrisiko						
Niedrig	58/236	75/241	NR	NR		0,76 (0,54-1,07)
Hoch	112/289	160/286	NR	34,0		0,57 (0,54-0,73)



Apalutamid + ADT ← → Placebo + ADT

ARCHES: GESAMTÜBERLEBEN OS, FINALE ANALYSE



- **Mediane Follow-up Zeit: 44,6 Monate**
- **Mediane Behandlungsdauer:**
 - **Enzalutamid plus ADT: 40,2 Monate**
 - **Placebo plus ADT: 13,8 Monate**
 - **Placebo plus ADT Crossover: 23,9 Monate**
- **Crossover nach Entblindung möglich:**
 - Nach Einverständnis: 184 progressionsfreie Patienten (31,9 %) des Placebo + ADT Arms
 - Mediane Zeit bis zum Crossover 21,5 Monate

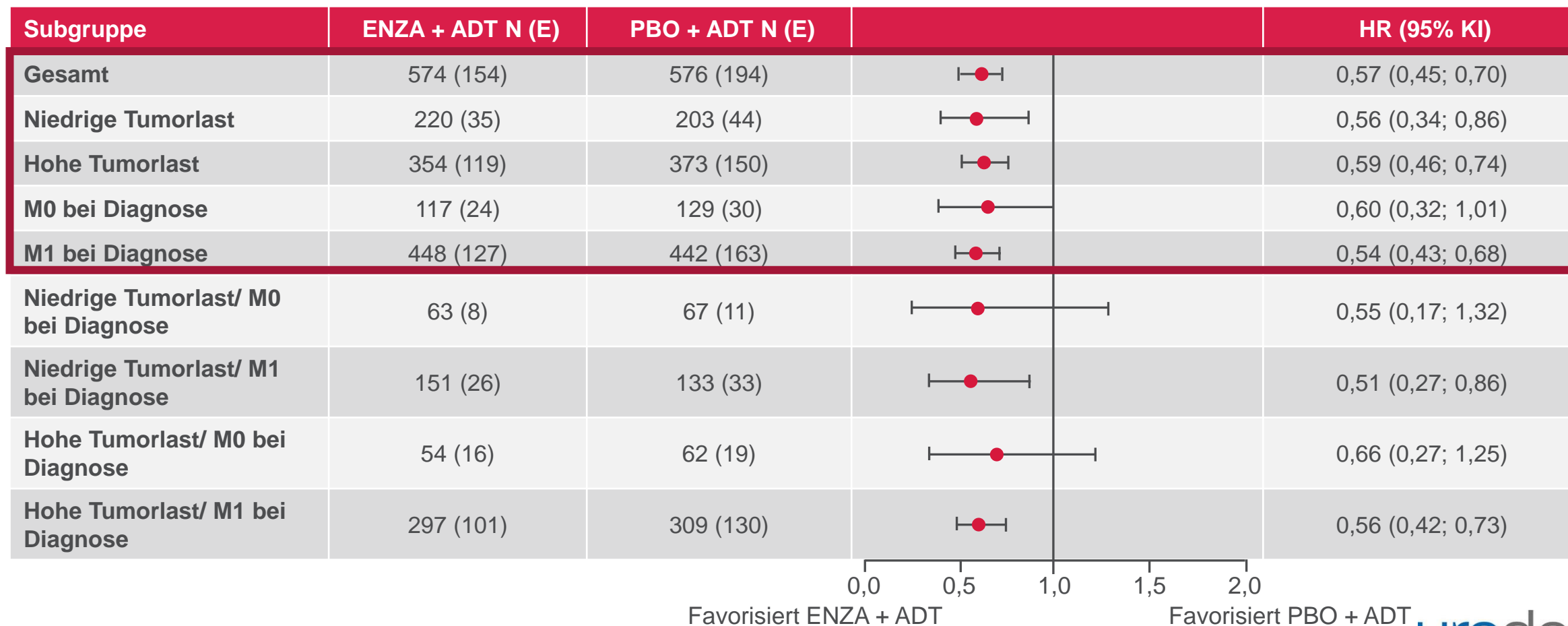
Anzahl der Risikopatienten

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
ENZA + ADT	574	559	535	498	457	427	396	316	120	17	1
Placebo + ADT	576	548	511	468	404	363	322	232	80	4	1
Placebo + ADT (Cross-over bereinigt)	576	548	511	468	403	363	207	101	38	3	1

Cross-over bereinigt: Verbesserung des Gesamtüberlebens um 43 % unter Enzalutamid + ADT Behandlung vs. Placebo + ADT (HR: 0,57)

ARCHES: POST-HOC-ANALYSE – ERGEBNISSE

OS mit Bereinigung des Crossover von Placebo plus ADT zu Enzalutamid plus ADT unter Verwendung der RPSFT bei Patienten mit niedriger bzw. hoher Tumorlast sowie M0 bzw. M1 bei Erstdiagnose



^aEine hohe Tumorlast war gemäß den CHAARTED-Kriterien definiert als Vorliegen einer Metastasierung mit Viszeralbefall oder – in Abwesenheit von Viszeralläsionen – mit ≥ 4 weiteren Knochenläsionen, von denen ≥ 1 in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und der Beckenknochen lokalisiert sein musste. ADT, Androgendepprivationstherapie; KI, Konfidenzintervall; E, Anzahl Ereignisse; ENZA, Enzalutamid; HR, Hazard-Ratio; M0, keine Fernmetastasen; M1, Fernmetastasen; N, Anzahl Patienten; OS, Gesamtüberleben; PBO, Placebo; RPSFT, rank-preserving structural failure time.

ADT + NHT = der Standard bis 2021!

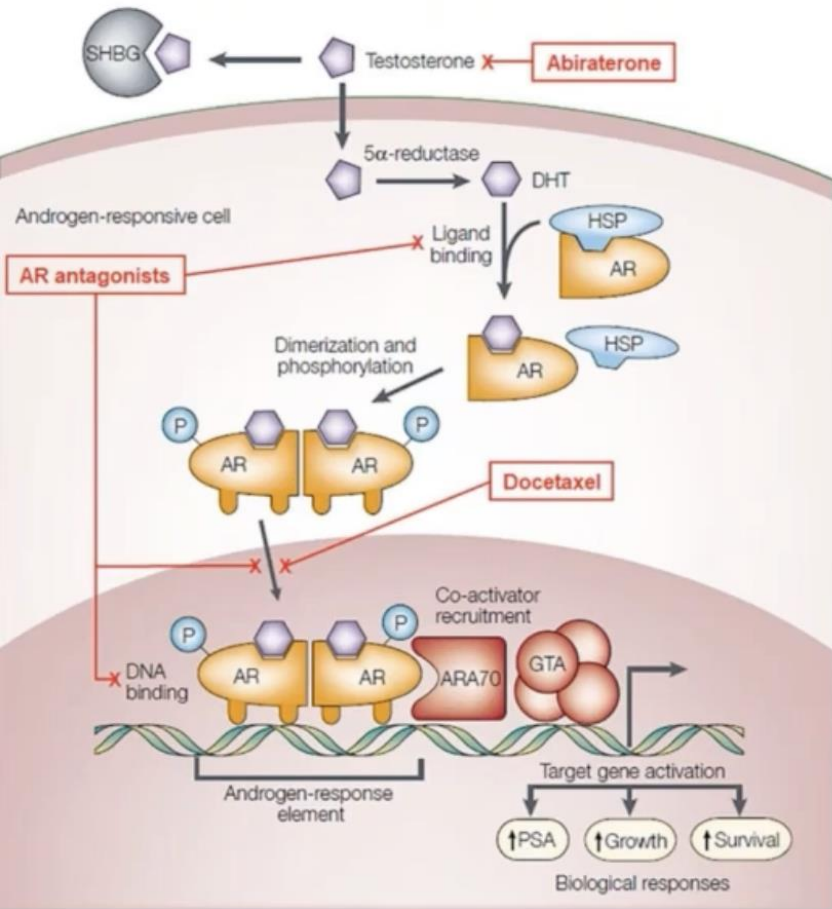
Die Evidenz ist klar!

	Docetaxel (2010-2015)				NHT (2015-2020+)			
	GETUG-AFU 15 ¹ (N=385)	CHAARTED ² (N=790)	STAMPEDE ³ (N=592)	STAMPEDE ⁴ (N=1917)	LATITUDE ⁵ (N=1199)	ARCHES ⁶ (N=1150)	TITAN ⁷ (N=1052)	ENZAMET ⁸ (N=1125)
Agent	Docetaxel (vs. Placebo)	Docetaxel (vs. Placebo)	Docetaxel (arm C and E)	Abiraterone + prednisone (arm G)	Abiraterone + prednisone (vs. Placebo)	Enzalutamide (vs. Placebo)	Apalutamide (vs. Placebo)	Enzalutamide (vs. NSAA)
Overall Survival	HR 0.88 (95% CI 0.68–1.14)	HR 0.72 (95% CI 0.59–0.89)	HR 0.81 (95% CI 0.69–0.95)	HR 0.61 (95% CI 0.49–0.75)	HR 0.66 (95% CI 0.56–0.78)	HR 0.66 (95% CI 0.53–0.81)	HR 0.65 (95% CI 0.53–0.79)	HR 0.67 (95% CI 0.52–0.86)
	2013	2015	2016	2017	2017	2019	2019	2019

Wir mussten zwischen Chemotherapie und NHT wählen

1. Gravis G et al. Lancet Oncol 2013;14(2):149-158; 2. Sweeney et al. NEJM 2015 (CHAARTED primary analysis); 3. James ND et al. Lancet 2016;387(10024):1163-1177; 4. James ND et al. N Engl J Med 2017;377(4):338-351; 5. Fizazi et al. NEJM 2017;377:352-60; 6. Armstrong AJ et al. Oral presented at ESMO 2021. abstract LBA25; 7. Chi KN et al. N Engl J Med 2019;381(1):13-24; 8. Davis ID et al. N Engl J Med 2019;381(12):121-131; 9. Fizazi K, et al. Oral presentation at ASCO 2021; abstract 5000; 10. Smith M et al. N Engl J Med 2022;386(12):1132-1142.

Rationale Kombination Docetaxel + NHT



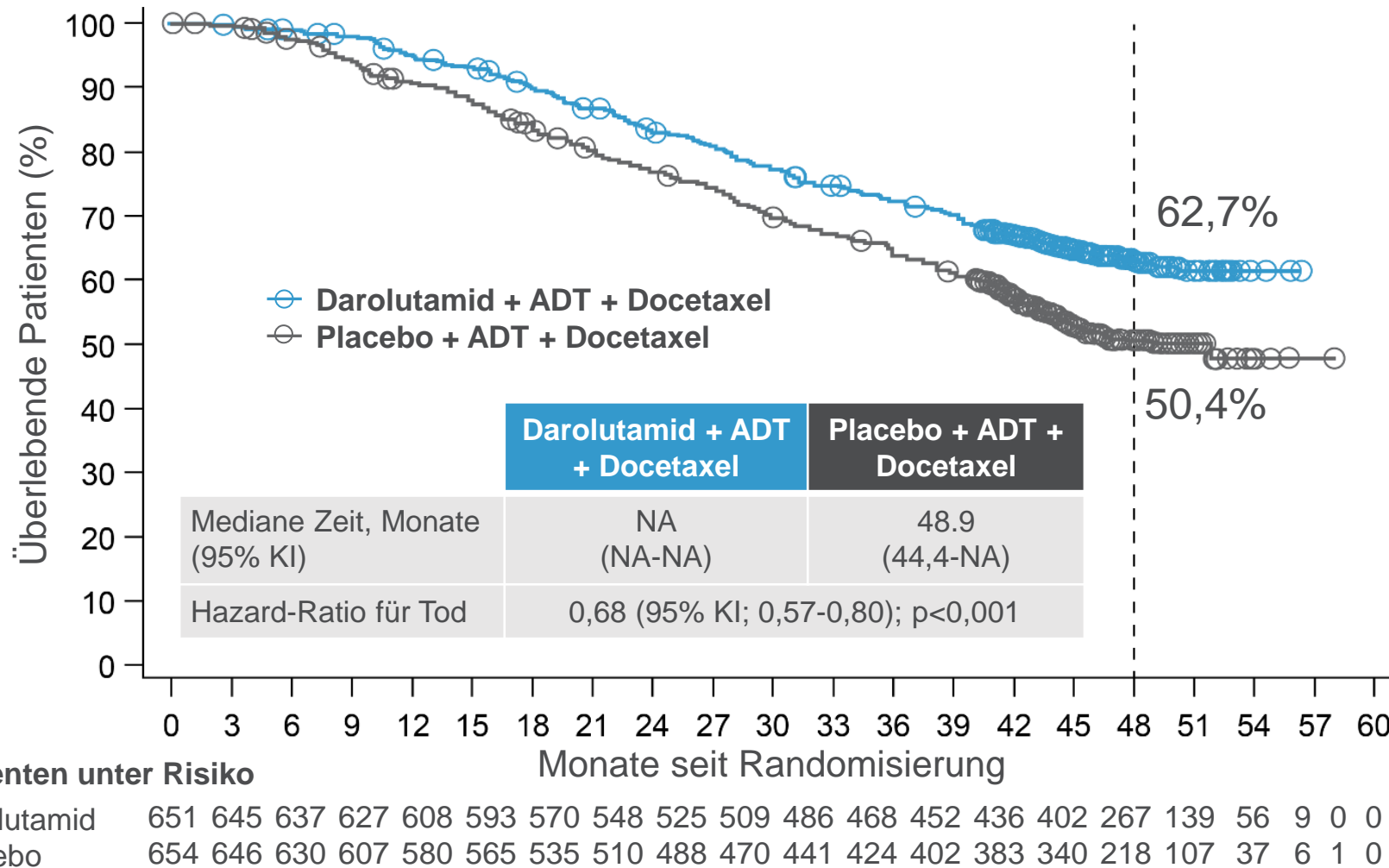
AR-INHIBITION (Darolutamid, Enzalutamid):

- Blockiert die Kerntranslokation des AR → verhindert das Wachstum und fördert die Apoptose von PCa-Zellen
- Präklinische Modelle: Targeting vom AR → Gesteigerte Taxan-induzierte zelluläre Apoptose

DOCETAXEL:

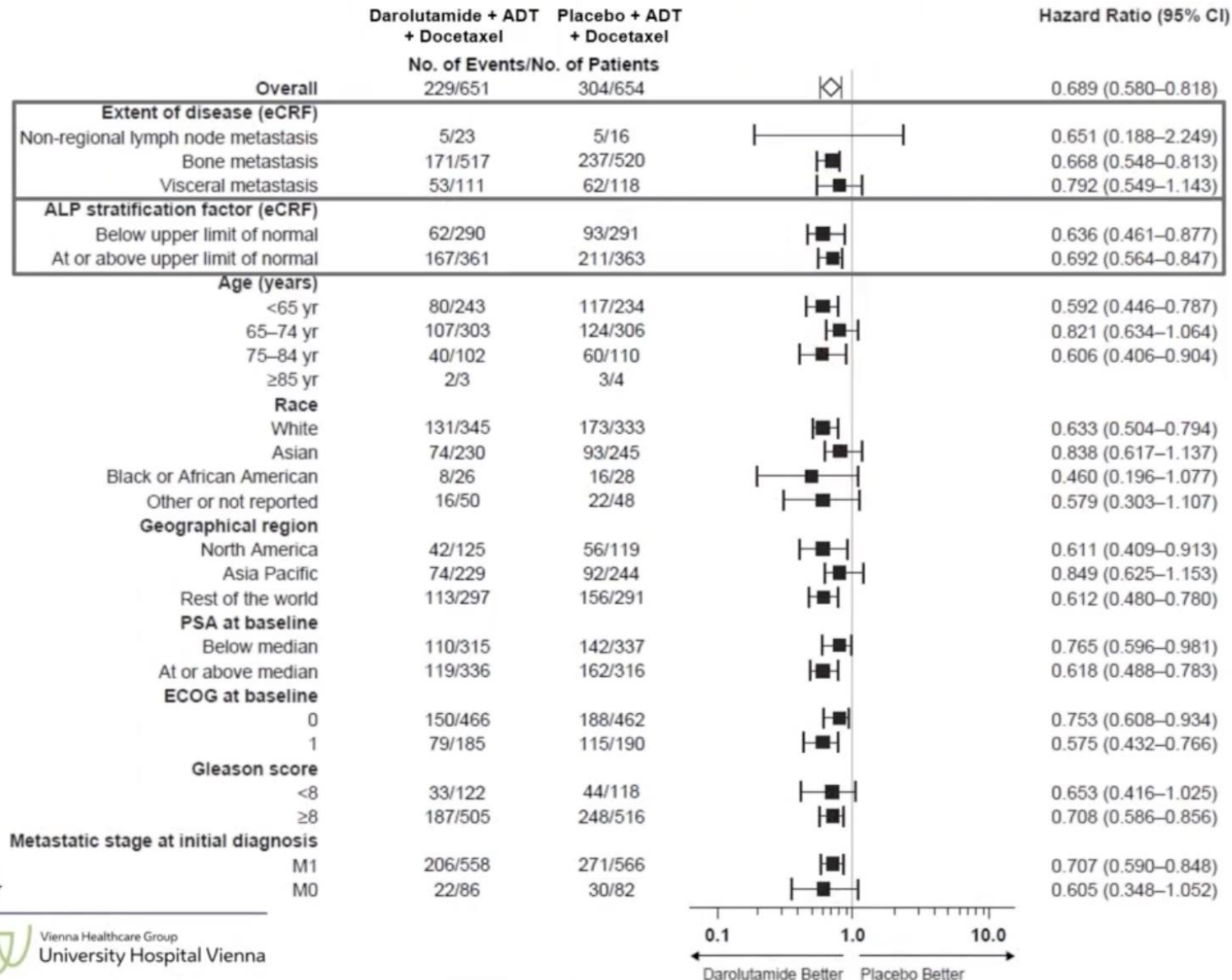
- Hemmung des Abbaus von Mikrotubuli
- Verringerung der Expression von anti-apoptotischen Molekülen wie Bcl-2
- Teil der Wirkung wird durch die Hemmung der Migration des aktivierten AR zum Zellkern vermittelt

ARASENS – PRIMÄRER ENDPUNKT*: GESAMTÜBERLEBEN



*Primäranalyse erfolgte nach 533 Todesfällen (Darolutamid, 229; Placebo 304); KI, Konfidenzintervall; NA, nicht abschätzbar.

Der Gesamtüberlebensvorteil von Darolutamid + ADT mit Docetaxel war über alle Untergruppen hinweg konsistent



Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

ARASENS – UNTER DER THERAPIE AUFTRETENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

TEAE, n (%)	Darolutamid + ADT + Docetaxel (n=652*)	Placebo + ADT + Docetaxel (n=650*)
Alle	649 (99,5)	643 (98,9)
Höchster Grad		
Grad 1	28 (4,3)	35 (5,4)
Grad 2	162 (24,8)	169 (26,0)
Grad 3	248 (38,0)	232 (35,7)
Grad 4	183 (28,1)	181 (27,8)
Grad 5	27 (4,1)	26 (4,0)
Schwerwiegend	292 (44,8)	275 (42,3)
Mit dauerhaftem Absetzen von:		
Darolutamid/Placebo	88 (13,5)	69 (10,6)
Docetaxel	52 (8,0)	67 (10,3)

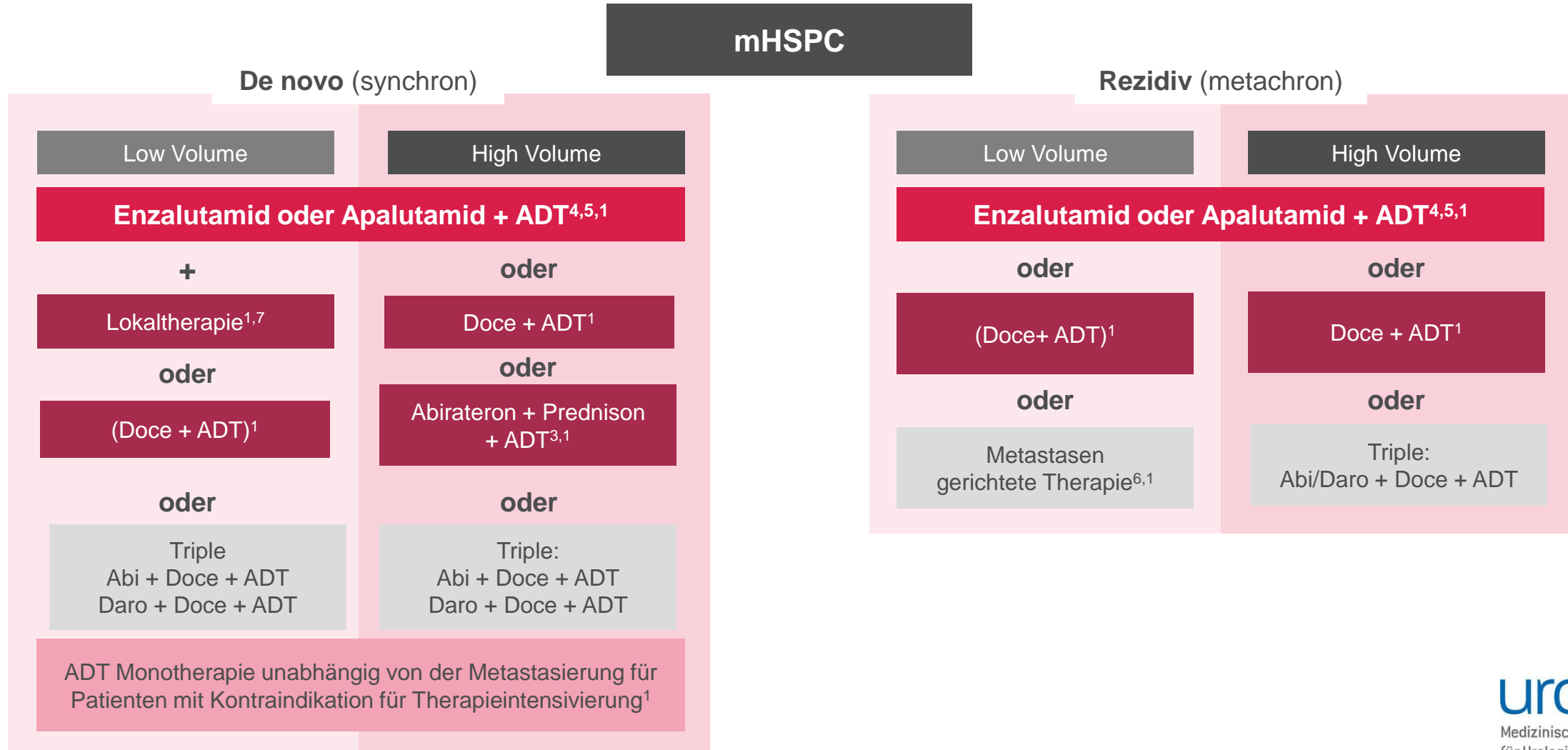


mHSPC - double oder triple ?

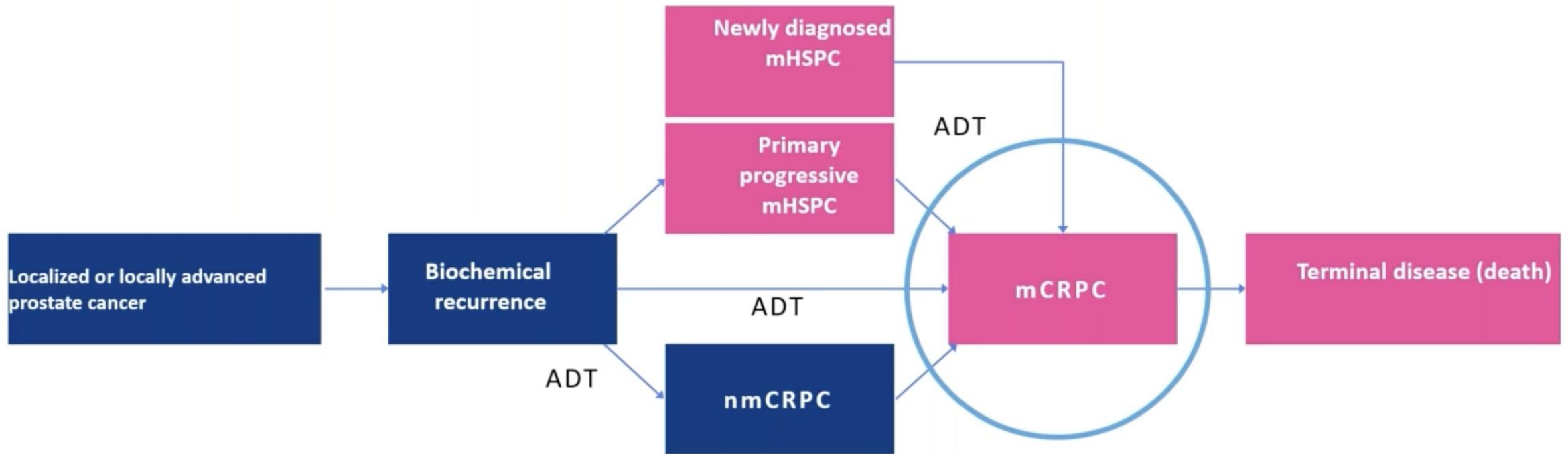
Systemische Therapie bei metastasiertem hormonsensiblen Prostatakarzinom 2023

- Monotherapie mit ADT ist kein Standard mehr !
- Kombinationstherapie aus ADT und NHT sind aktuell Standardoptionen (Double-Therapie)
- Tripletherapie zeigt einen relevanten Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Docetaxel und NHT
- Vergleiche von Double- zu Tripletherapie stehen aus

MÖGLICHE MODERNE THERAPIEOPTIONEN METASTASIIERTES HORMONSENSITIVEN PCa DIAGNOSE ENTSCHEIDUNGSBAUM



Die Landschaft des Prostatakrebses



Patienten, die an Prostatakrebs leiden und daran sterben, sind alle CRPC

Definition Kastrationsresistenz

- Serumtestosteron auf Kastrationsniveau
(< 50 ng/dl oder $< 1,7$ nmol/l)
- +
- **ENTWEDER: Biochemische PSA - Progression**
 - PSA-Anstieg über 3 konsekutive Untersuchungen im Abstand von 1 Woche
 - mit 2 Anstiegen auf 50% über den Nadir
 - mit PSA > 2 ng/ml
 - **ODER: Radiologische Progression**
 - Auftreten von 2 oder mehr Knochenläsionen im Knochenscan
 - oder Zunahme von Weichteilmetastasen gemäß RECIST

Aktuelle Zulassungen lokal fortgeschrittenes / metastasiertes Prostatakarzinom...



Nicht-Metastasiert Kastrationsresistent

PSA-DT
>10 Monaten

Kontrolle

ADT

+ Darolutamid⁵

+ Enzalutamid⁴

+ Apalutamid²

PSA-DT
<10 Monaten

Metastasiert Hormonsensitiv

ADT

+ Abirateron¹ + Pred

+ Doce³+ Daro/Abi

+ Enzalutamid⁴

+ Apalutamid²

In Abhängigkeit von
Tumorlast/
Progressionsrisiko

Metastasiert Kastrationsresistent

Empfehlung zum Wechsel des Therapieprinzips ADT

+ Abirateron¹ + Pred

+ Enzalutamid⁴

+ Docetaxel³ + Pred

+ Cabazitaxel⁶

post-

Docetaxel

+ Olaparib⁹

post-NHA BRCA1/2m

+ Olaparib⁹ + Abirateron¹ + Pred

+ Lutetium-177-PSMA⁸

*post-NHA, post-Taxan,
PSMA-positive
Erkrankung*

In
Abhängigkeit
der vorherigen
Therapie

Last Line Therapie

ADT

+ Radium-223⁷

Pred: Prednison/ Prednisolon

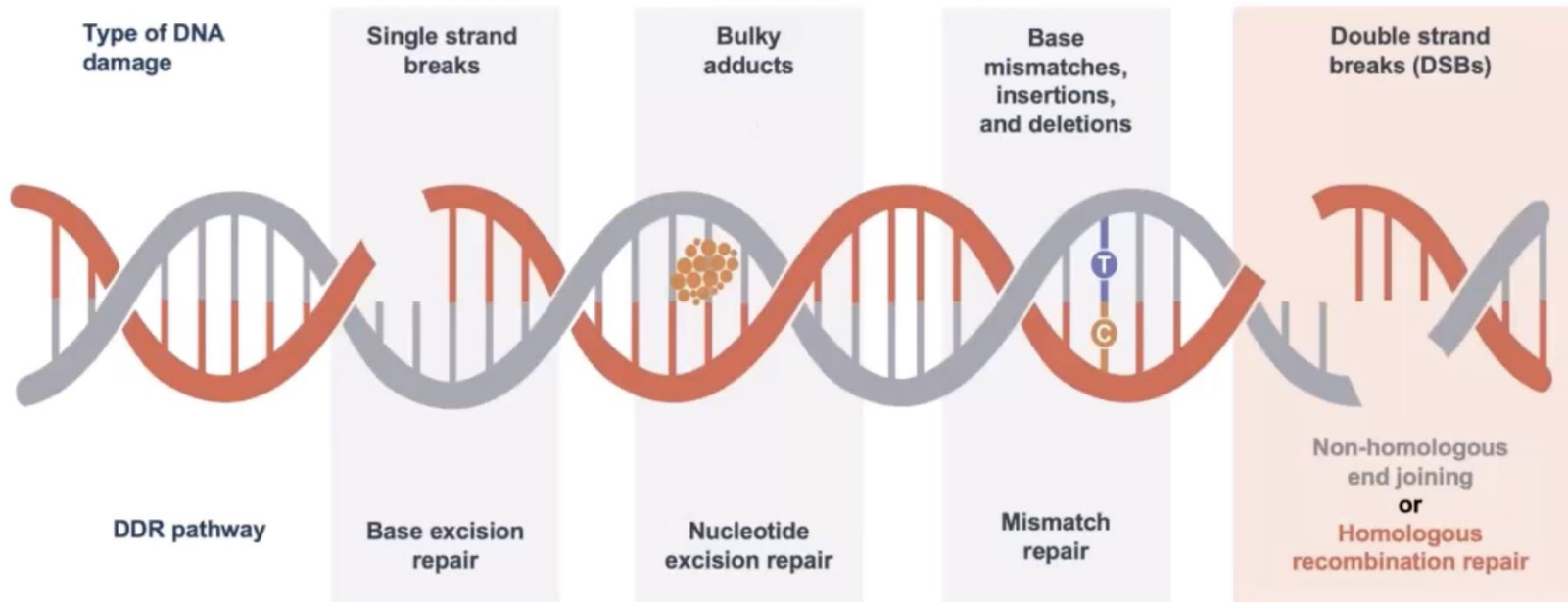
1. Fachinformation Zytiga®. 2. Fachinformation Erleada®. 3. Fachinformation Docetaxel. 4. Fachinformation Xtandi™. 5. Fachinformation Nubeqa®. 6. Fachinformation Cabazitaxel. 7. Fachinformation Xofigo®. 8. Fachinformation Pluvicto®; Stand Dezember 2022
9. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand Dezember 2022; Lynparza wird angewendet:

- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2- Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.
- in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

irodocs

Medizinisches Versorgungszentrum
für Urologie & Uroonkologie Speyer

DNA Damage Response (DDR): Sammelbegriff für Reparaturmechanismen, die Detektion und Reparatur von DNA-Schäden umfassen

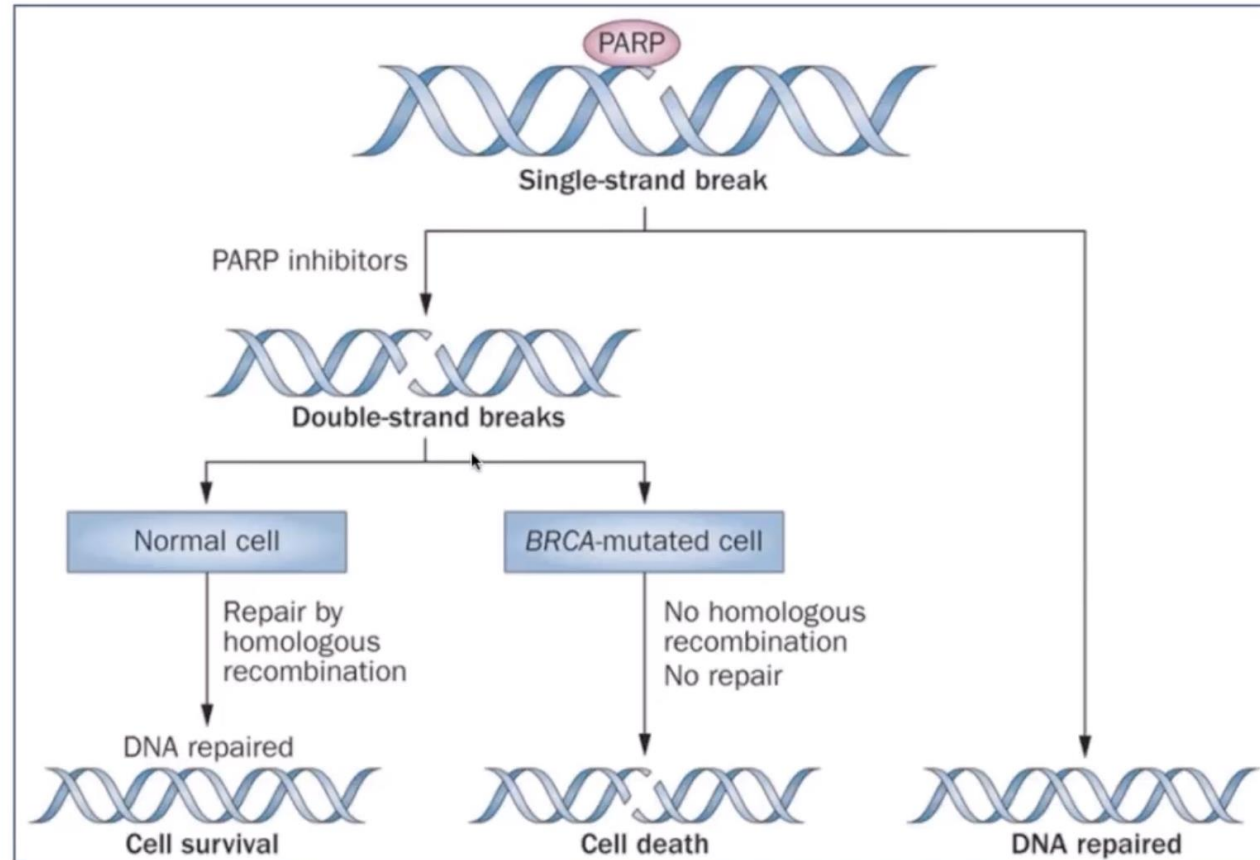


BRCA1 und *BRCA2* sind Tumorsuppressorgene mit Schlüsselrolle bei der DNA Damage Response

O'Connor MJ, et al. Mol Cell. 2015

Paul A & Paul S. Front Biosci. 2014

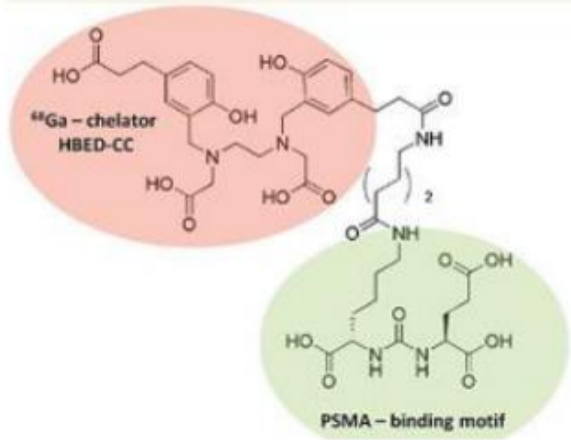
Prinzip der PARP-Inhibitortherapie



→ Synthetische Lethalität durch PARP-Inhibition und *BRCA*-Defizienz

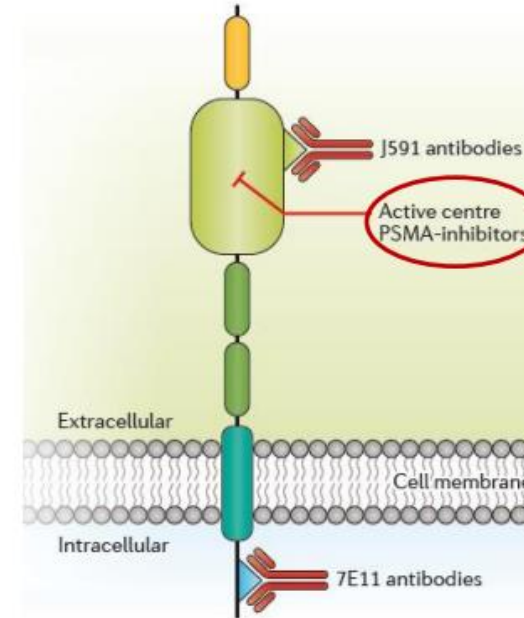
Bildgebung mit PSMA-Liganden beim Prostatakarzinom

- PSMA: prostate-specific membran antigen
- Zelloberflächenprotein mit erhöhter Bildung bei Prostatakarzinom
- vielversprechendes Ziel für Prostatakarzinom-spezifische Bildgebung und Therapie



[⁶⁸Ga]PSMA bindet selektiv an das PSMA-Molekül

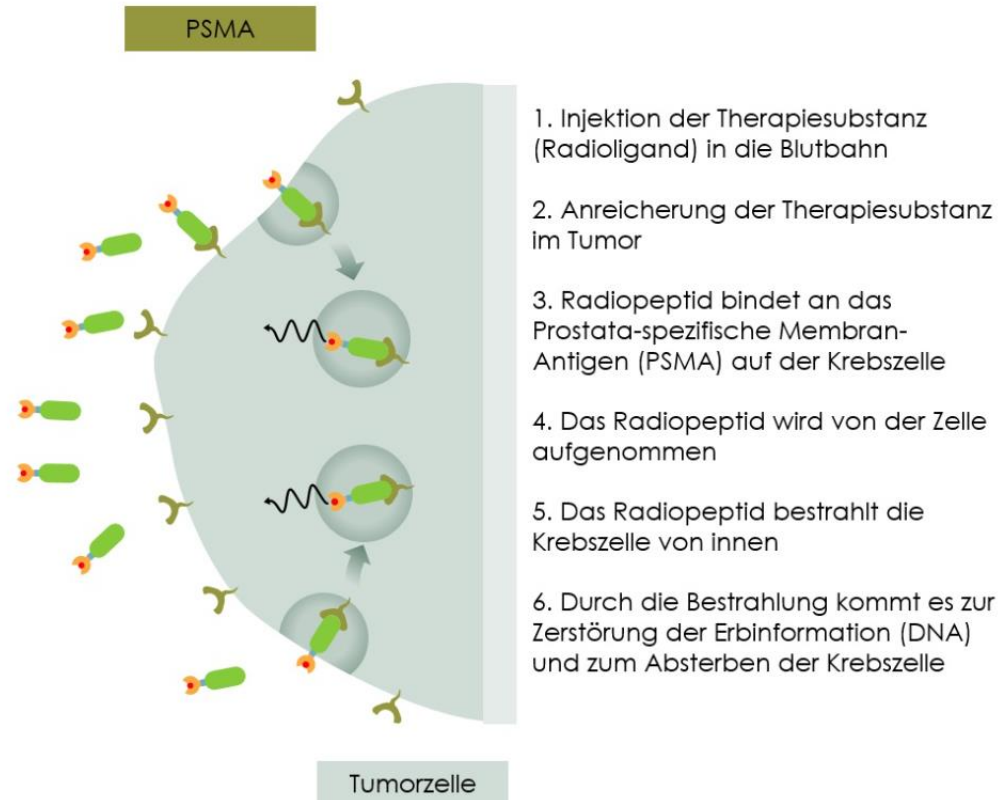
Eder M et al. Bioconjugate Chem 2012 •
* Tracer development at DKFZ Eisenhut M



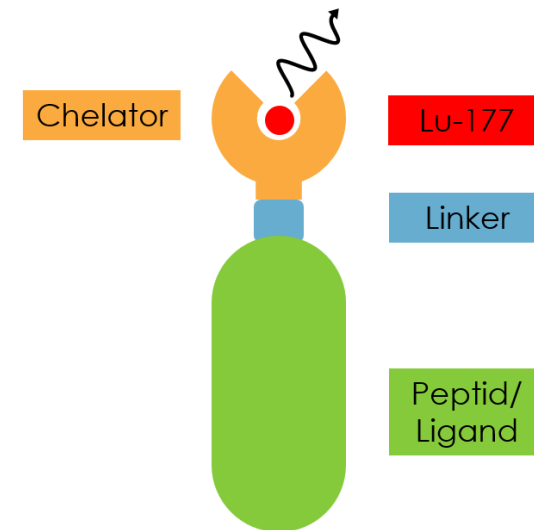


PSMA-Liganden Therapie mit Betastrahler Lutetium-177

Therapiewirkung auf die Tumorzelle



Lu-177-PSMA-Ligand



[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer

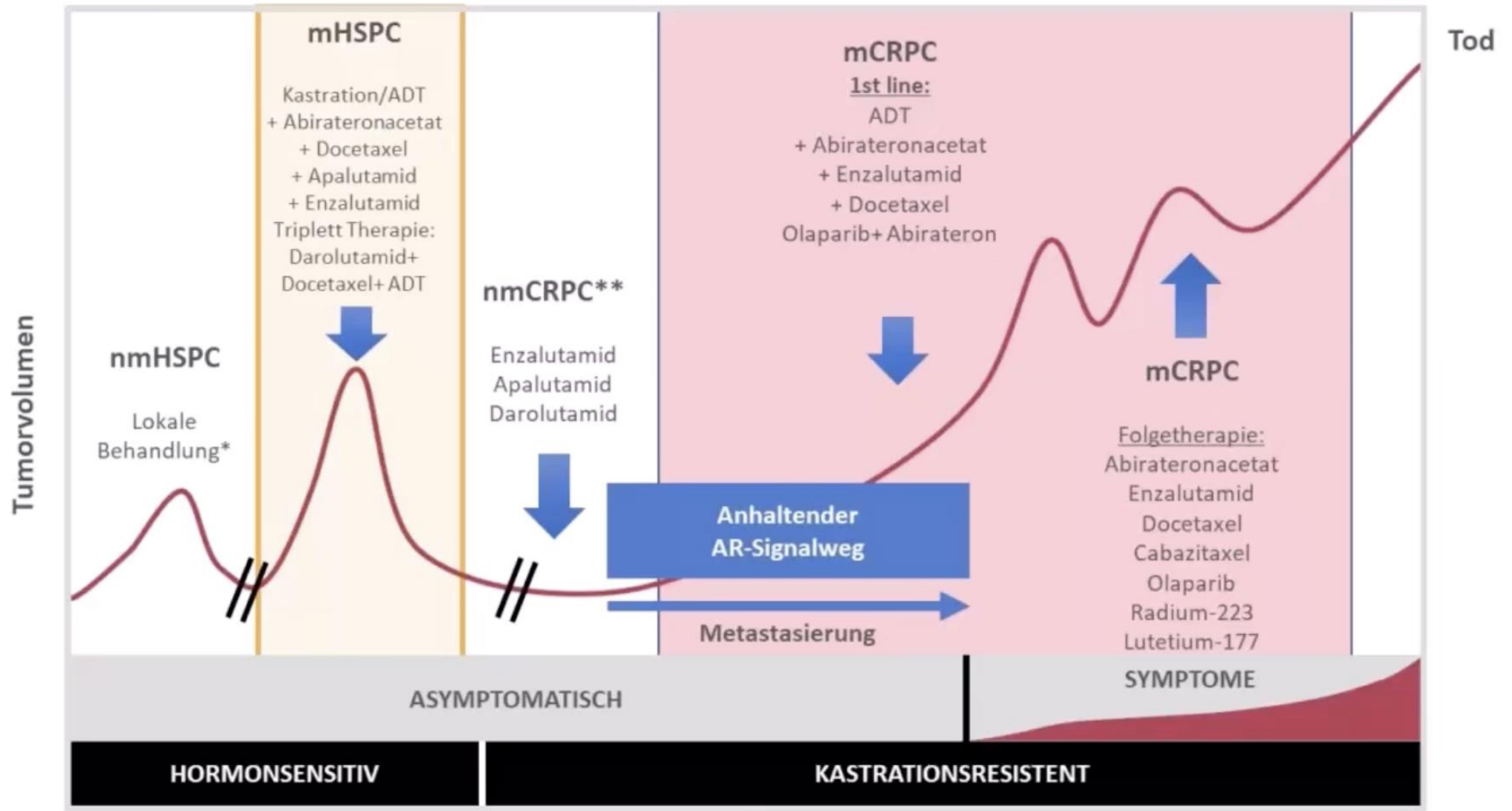
Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial

Nitin Vaishampayan, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

Co-authors: MJ Morris, BJ Krause, NJ Vogelzang, AT Kendi, LT Nordquist, J Calais, J Nagarajah, TM Beer, G El-Haddad, M Brackman, M DeSilvio, RA Messmann, AO Sartor, K Fizazi, for the VISION investigators



Copies of this slide deck obtained through Quick Response (QR) Code are for personal use only and may not be reproduced without permission from ASCO® or the author of these slides



Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

Qualitativ hochwertige, flächendeckende uroonkologische Versorgung

- Sektorenübergreifende, interdisziplinäre Teams (urologische Leitung)

Prostatakarzinomzentren
ASV- Teams
Onkologie-Vereinbarung

- Aktuelle und strukturierte S3 Leitlinien in der Uroonkologie
- Hohe Fortbildungs- und Austauschkultur



Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

- Für GKV-versicherte Männer derzeit keine leitliniengerechte Diagnostik bei V.a. Prostatakarzinom

multiparametrische MRT, (Fusions-)Biopsie

Ausbreitungsdiagnostik (PSMA-PET-CT) über ASV-Teams

- Partizipative Entscheidungsfindung: Therapie
- Rezidiv/ metastasierte Erkrankung :

Dynamische Entwicklung: systemische, multimodale Therapieoptionen
auch dynamische Entwicklung der Kosten

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

- Krebsregisterdaten – Qualitätssicherung
 - Weiter Weg
 - Bisher sehr viele Lücken in der Datenübermittlung/Erfassung
 - Fraglich ob klinisch relevante Faktoren abgeleitet werden können
 - Datenauswertung muss intelligenter werden

Landesweiten Qualitätskonferenz 2023

Ambulante Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom

Dr. med. Markus Schöne
MVZ für Urologie und Uroonkologie
Speyer

Vorsitzender des Berufsverbandes der
Deutschen Urologie in Rheinland-Pfalz