

# TITAN, eine Phase 3-Studie mit Apalutamid versus Placebo in Patienten mit metastasiertem kastrationssensitiven Prostatakarzinom, die eine Androgendeprivationstherapie erhalten

Axel Stuart Merseburger<sup>1</sup>, Simon Chowdhury<sup>2</sup>, Neeraj Agarwal<sup>3</sup>, Anders Bjartell<sup>4</sup>, Byung Ha Chung<sup>5</sup>, Andrea Juliana Pereira de Santana Gomes<sup>6</sup>, Robert W. Given<sup>7</sup>, Álvaro Juárez Soto<sup>8</sup>, Mustafa Özgüroğlu<sup>9</sup>, Hirotugu Uemura<sup>10</sup>, Dingwei Ye<sup>11</sup>, Kris Deprince<sup>12</sup>, Vahid Naini<sup>13</sup>, Jinhui Li<sup>13</sup>, Shinta Cheng<sup>14</sup>, Margaret K. Yu<sup>15</sup>, Ke Zhang<sup>13</sup>, Julie S. Larsen<sup>15</sup>, Sharon Anne McCarthy<sup>14</sup>, Kim N. Chi<sup>16</sup> on behalf of the TITAN investigators

1. University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; 2. Guy's, King's, and St. Thomas' Hospitals, and Sarah Cannon Research Institute, London, UK; 3. Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; 4. Skåne University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden; 5. Yonsei University College of Medicine and Gangnam Severance Hospital, Seoul, South Korea; 6. Liga norte Riograndense Contra O Cancer, Natal, Brazil; 7. Urology of Virginia, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; 8. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cadiz, Spain; 9. Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey; 10. Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; 11. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; 12. Janssen Research & Development, Beerse, Belgium; 13. Janssen Research & Development, San Diego, CA, USA; 14. Janssen Research & Development, Raritan, NJ, USA; 15. Janssen Research & Development, Los Angeles, CA, USA; 16. BC Cancer and Vancouver Prostate Centre, Vancouver, BC, Canada

## Einleitung

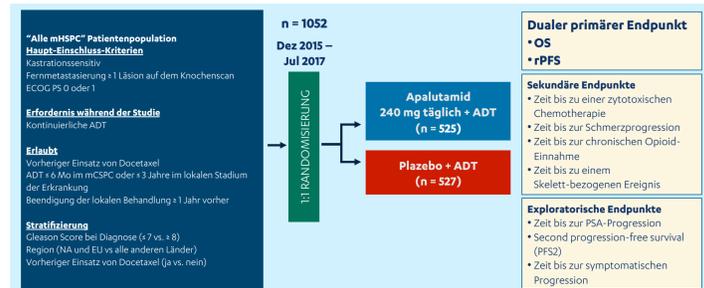
Die „Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen“ (TITAN)-Studie (NCT02489318) wurde durchgeführt, um Apalutamid gegenüber Placebo in einer breiten Patientenpopulation mit mCSPC, die kontinuierlich mit ADT behandelt wurde, zu evaluieren.

Apalutamid ist ein Androgenrezeptor (AR)-Inhibitor, der in den USA und der EU bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationresistentem Prostatakarzinom zugelassen ist.

Die direkte Inhibition des AR resultiert möglicherweise in einer vollständigeren Blockierung der Androgensignalübertragung als ADT allein, was zu verbesserten klinischen Outcomes führen könnte.

## Methoden

Abb. 1: Studiendesign



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NA, North America; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; rPFS = Radiographisches progressionsfreies Überleben

Tab. 1: Statistischer Analyseplan

Dualer Primärer Endpunkt	rPFS	OS
$\alpha$	0,005	0,045
Power	≥ 85 %	~80 %
HR Annahme	0,67	0,75
Erwartete Ereignisse	368	410

Statistische Operating Charakteristika für OS mit einem Gesamt $\alpha = 0,045$	Zwischenanalyse 1 (~50 % der Gesamtergebnisse)	Zwischenanalyse 2 (~70 % der Gesamtergebnisse)	Final
Projizierte erwartete OS-Ereignisse	205	287	410
Kumulativer $\alpha$ spend	0,009	0,022	0,045
HR (Entscheidungsgrenze)	≤ 0,70	≤ 0,76	≤ 0,81

- Der Cut off für Klinische Daten, die finale Analyse von rPFS und die ersten Zwischenanalyse des OS war am 23. November 2018.
- Im Januar 2019 empfahl das IDMC die Entblindung. Das geänderte Protokoll erlaubte das Crossover der Patienten von Placebo auf Apalutamid.

HR = Hazard ratio; IDMC = Independent data monitoring committee.

Tab. 2: Demographie und Baseline-Charakteristika

	Apalutamid + ADT (n = 525)	Placebo + ADT (n = 527)
Medianes Alter [Jahre (Bereich)]	69 (45–94)	68 (43–90)
ECOG PS score [n (%)]	0 328 (63) 1 197 (38)	348 (66) 178 (34)
Gleason Score bei Erstdiagnose [n (%)]	< 7 174 (33) ≥ 7 351 (67)	169 (32) 358 (68)
TNM Einstufung bei Erstdiagnose [n (%)]	M0 or MX 114 (22) M1 411 (78)	86 (16) 441 (84)
Metastasenlast [n (%)]	Low Volume 200 (38) High <sup>b</sup> Volume 325 (62)	192 (36) 335 (64)
Docetaxel Vorbehandlung <sup>c</sup> [n (%)]	58 (11)	55 (10)
Vorherige Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms <sup>d</sup> [n (%)]	94 (18)	79 (15)
Haupt Baseline BPI-SF Schmerz Score <sup>e</sup> [n (%)]	0 to 3 (none to mild) 393 (75) 4 to 10 (moderate to severe) 110 (21)	407 (77) 106 (20)
Medianer Baseline PSA [µg/l (Range)]	5,97 (0–2682)	4,02 (0–2229)

BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; TNM = Tumor, Knoten, Metastasen.  
<sup>a</sup>High-volume disease beinhaltet: 1) Viszerale Metastasen und 2) Knochenmetastasen mit 3 oder mehr Knochenmetastasen mit 1 außerhalb des Achsenkreuzes; 27 Patienten (46,1%) in der Apalutamid-Gruppe und 22 Patienten (40,2%) in der Placebo-Gruppe hatten N3 bei Diagnosestellung. <sup>b</sup>Vorherige Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom beinhaltete Prostatektomie und Strahlentherapie. <sup>c</sup>Score Range von 0 bis 10, niedrige Werte repräsentieren niedrigere Level der Schmerzintensität; eine Änderung von 2 war der minimal wichtige Unterschied. <sup>d</sup>Eine Änderung von 2 war der minimal wichtige Unterschied.

## Ergebnisse

Tab. 3 Follow-up und Behandlungsdauer

	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
<b>Mediane Follow-up Dauer für OS [Monate]</b>	<b>22,9</b>	<b>22,4</b>
<b>Mediane Behandlungsdauer [Monate]</b>	<b>20,5</b>	<b>18,3</b>
<b>Patienten, die auf Behandlung verbleiben</b>	<b>66 %</b>	<b>46 %</b>

Abb. 2: rPFS – Apalutamid reduziert das Risiko, einen radiographischen Progress zu erleiden oder zu versterben, signifikant um 52 %

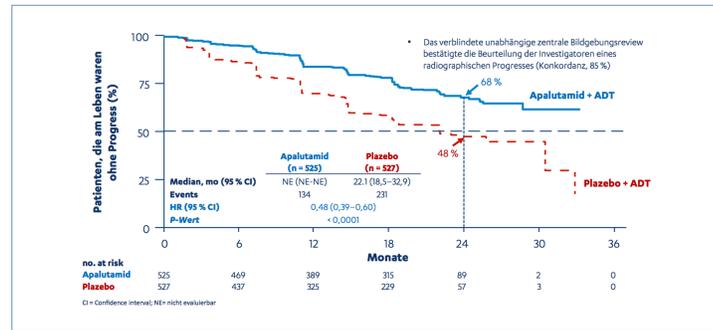


Abb. 3: Der Vorteil im rPFS zeigte sich konsistent in allen Subgruppen

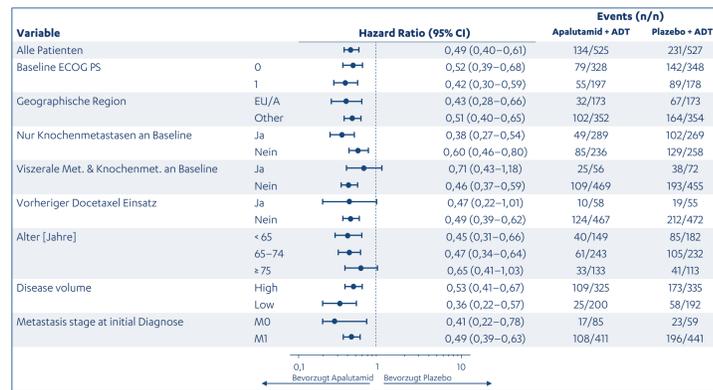


Abb. 4: Gesamtüberleben – Statistisch signifikante, 33%ige Risikoreduktion der Mortalität

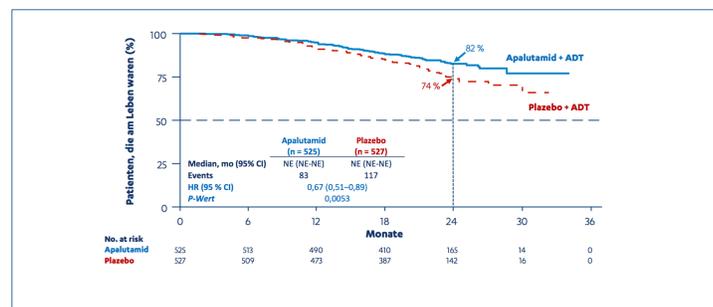
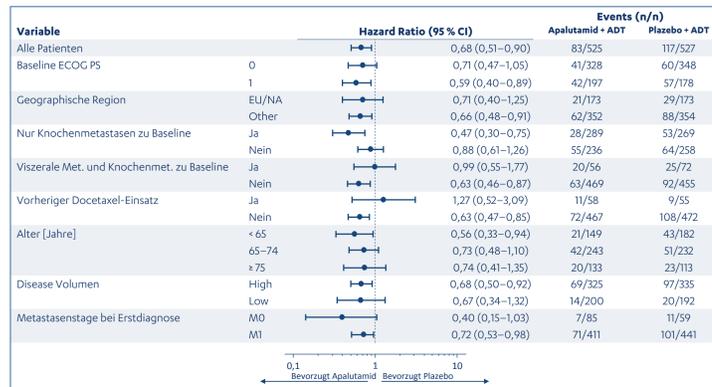


Abb. 5: Der Vorteil im Gesamtüberleben zeigte sich konsistent in allen Subgruppen



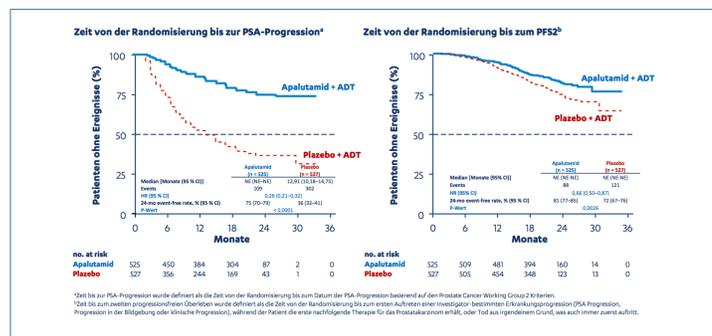
Tab. 4: Sekundäre Endpunkte favorisieren Apalutamid

Endpunkte	Apalutamid + ADT (n = 525)	Placebo + ADT (n = 527)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert Stratifiz. Log-Rank Test
<b>Sekundäre Endpunkte</b>				
Mediane Zeit bis zur zytotox. Chemotherapie [Monate]	NE	NE	0,39 (0,27–0,56)	< 0,0001
Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression <sup>a</sup> [Monate]	NE	NE	0,83 (0,65–1,05)	<b>0,1173</b>
Mediane Zeit bis zur dauerhaften Einnahme von Opioiden [Monate]	NE	NE	0,77 (0,54–1,11)	–
Mediane Zeit bis Skelett-bezogenem Ereignis <sup>b</sup> [Monate]	NE	NE	0,80 (0,56–1,15)	–

- Sekundäre Endpunkte wurden in einer vordefinierten hierarchischen Sequenz analysiert; Die Analyse wurde mit Nichterreichen des Endpunktes „Zeit bis zur Schmerzprogression“ abgebrochen.

<sup>a</sup>Schmerzprogression wurde von Patienten berichtet unter Nutzung des BPI-SF Tools (worst pain, item 3). Das Scoring reicht von 0 bis 10, wobei geringere Scores geringere Schmerzintensität repräsentieren; eine Veränderung von 2 war der minimal wichtigste Unterschied. <sup>b</sup>Skelettbezogene Ereignisse wurden definiert als „symptomatisch-patholog. Frakturen, Kompression des Rückenmarks, Bestrahlung oder OP des Knochens.“

Abb. 6: Exploratorische Endpunkte favorisierten Apalutamid



Tab. 5: Erste Folgetherapie

Anteil der Patienten, die eine nachfolgende Therapie erhalten	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
Patienten, mit Therapieabbruch aus irgendeinem Grund <sup>a</sup> und am Leben blieben, n	170	271
Patienten, mit nachfolgender systemischer Prostatakarzinomtherapie bei data cutoff <sup>b</sup> [n (%)]	87 (51,2)	190 (70,1)
<b>Verteilung der berichteten nachfolgenden Therapie</b>	<b>n = 87</b>	<b>n = 190</b>
Hormonelle Therapie [n (%)]	44 (5,6)	98 (51,6)
Abirateronacetat plus Prednison	21 (24,1)	45 (23,7)
Bicalutamid	16 (18,4)	31 (16,3)
Enzalutamid	3 (3,4)	17 (8,9)
Chemotherapie [n (%)]	35 (40,2)	73 (38,4)
Docetaxel	29 (33,3)	67 (35,3)
Cabazitaxel	1 (1,1)	2 (1,1)
Andere Therapie [n (%)]	8 (9,2)	19 (10,0)
Radium-223	2 (2,3)	4 (2,1)
Sipuleucel-T	2 (2,3)	5 (2,6)

<sup>a</sup>Gründe für Abbruch waren Krankheitsprogression, unerwünschte Ereignisse, Rücktritt des Patienten, Tod, Entscheidung des Arztes und Protokollverletzung.  
<sup>b</sup>Eine Patienten wurden nach Abbruch und vor erster Nachfolgetherapie entblendet, um die Aufnahme in eine nachfolgende klinische Studie zu ermöglichen.

Tab 6: Unerwünschte Ereignisse

Patienten [n (%)]	Apalutamid + ADT (n = 524)	Placebo + ADT (n = 527)
Alle UE	507 (96,8)	509 (96,6)
Grad 3/4 UE	221 (42,2)	215 (40,8)
Schwerwiegende UE	104 (1,8)	107 (20,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	42 (8,0)	28 (5,3)
Todesfälle infolge von UEs	10 (1,9)	16 (3,0)

- UE wurden monatlich erhoben und entsprechend der NCI CTCAE version 4.0.3 eingestuft.
- Die häufigsten UE, die zum Behandlungsabbruch führten waren Rash (2,3 % für Apalutamid vs. 0,2 % für Placebo) und neue Neoplasien (1,3 % für Apalutamid vs. 0,9 % für Placebo)

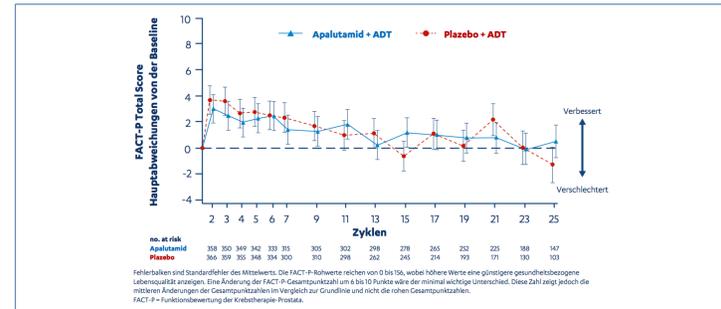
NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tab 7: Der Vorteil im rPFS zeigte sich konsistent in allen Subgruppen

Unerwünschte Ereignisse [n (%)]	Alle Grade	Grade ≥3	Alle Grade	Grade ≥3
Rash <sup>a</sup>	142 (27,1)	33 (6,3)	45 (8,5)	3 (0,6)
Fatigue	103 (19,7)	8 (1,5)	88 (16,7)	6 (1,1)
Stürze	39 (7,4)	4 (0,8)	37 (7,0)	4 (0,8)
Hypothyreose <sup>b</sup>	34 (6,5)	0	6 (1,1)	0
Frakturen (Knochenbrüche) <sup>c</sup>	33 (6,3)	7 (1,3)	24 (4,6)	4 (0,8)
Krampfanfälle <sup>d</sup>	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,4)	0

<sup>a</sup>Rash beinhaltete Rash, Butterfly Rash, erythematöses Rash, exfoliatives Rash, follikuläres Rash, generalisiertes Rash, mäduläres Rash, maculo-papuläres Rash, Papeln, papuläres Rash, pruritisches Rash, pustulöses Rash, generalisiertes Rash, Blasen, Hautpeeling, exfoliative Dermatitis, Hautreaktionen, systemisches Lupus erythematosus-Rash, toxisches Hautausschlag, Mundulzeration, medikamenteninduziertes Hautausschlag, Konjunktivitis, Erythema multiforme, Stomatitis und Urtikaria.  
<sup>b</sup>Hypothyreoidismus beinhaltete autoimmun Thyreoiditis, TSH-Anstieg und Hypothyreoidismus.  
<sup>c</sup>Frakturen beinhalteten Acetabulumfrakturen, Knochenfrakturen, Klavikulafrakturen, Schenkelhalsfrakturen, Femurfrakturen, Fibulafrakturen, Fußfrakturen, Unterarmfrakturen, Frakturen des Lischins, Frakturerschmerz, Handfrakturen, Hüftfrakturen, Frakturen der unteren Extremitäten, Patellafrakturen, Radiusfrakturen, Rippenfrakturen, Skullfrakturen, spinale Kompressionsfrakturen, spinale Frakturen, sternale Frakturen, Thoraxknochenfrakturen, Tibiafrakturen, traumatische Frakturen, Uniafrakturen, Frakturen der oberen Extremitäten und Handgelenksfrakturen.  
<sup>d</sup>Krampfanzfall beinhaltete Krampfanfälle und Zungenbeulen.

Abb. 7: Gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb durch Apalutamid + ADT erhalten und unterschied sich nicht von Placebo + ADT



## Schlussfolgerungen

- Die TITAN-Studie erreichte ihre beiden primären Endpunkte und zeigte signifikante Vorteile für Apalutamid + ADT in einer mCSPC-Population, die alle Patienten einschloss
  - Signifikante Verbesserung des OS mit einer Reduzierung des Risikos zu Versterben um 33%
  - Signifikante Verbesserung des rPFS mit einer Verringerung des Progressionsrisikos oder des Risikos zu Versterben um 52%
- Sekundäre und explorative Endpunkte favorisierten ebenfalls Apalutamid
  - Verlängerte Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (61% Risikoreduktion), zur PSA-Progression (74% Risikoreduktion) und zur zweiten Erkrankungsprogression (PFS2; 34% Risikoreduktion)
- Die Behandlung war gut verträglich und das Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten Nebenwirkungen von Apalutamid überein
- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb erhalten und unterschied sich nicht von der unter Placebo
- Diese Ergebnisse unterstützen die Therapie mit Apalutamid in Ergänzung zu ADT bei einem breiten Spektrum von Patienten mit mCSPC
  - Hohe oder niedrige Metastasenlast
  - Vorherige Docetaxeltherapie
  - Primär-metastasierte Patienten oder Patienten mit sekundärer Metastasierung nach initialer Diagnose einer lokalisierten Erkrankung
  - Vortherapie bei lokalisierter Erkrankungen