

# Wissenschaftliche Information – Ergebnisse einer klinischen Studie mit Cabazitaxel

---

**Cabazitaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden: Ergebnisse einer multinationalen Phase III-Studie (TROPIC)**

---

*A. O. Sartor, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. H. Machiels, L. Shen, S. Gupta, J. S. De Bono, for the TROPIC Investigators; Tulane University, New Orleans, LA; Oncologie Médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou and Inserm U674 Génômique Fonctionnelle des Tumeurs Solides, Paris, France; Istanbul University, Istanbul, Turkey; Odense University Hospital, Odense, Denmark; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; sanofi-aventis Research, Malvern, PA; The Royal Marsden National Health Service Foundation Trust and Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, United Kingdom*

## Hintergrund:

Die Behandlung des mCRPC nach Progression unter Taxotere ist ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf. Cabazitaxel (Cbz) ist ein neuartiges Taxan, das wirksam ist in Docetaxel-resistenten Tumorzelllinien. In TROPIC sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cbz bei Männern mit mCRPC untersucht werden, die zuvor mit Docetaxel behandelt worden waren.

## Methode:

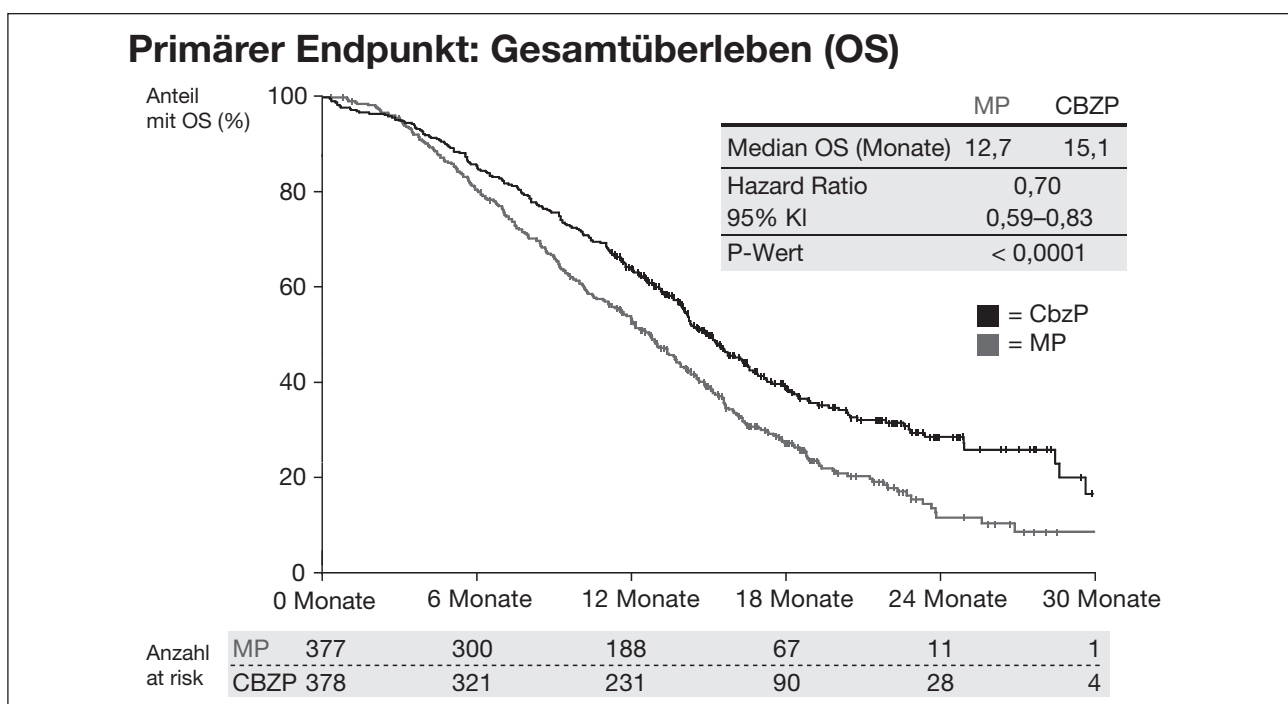
Männer mit mCRPC, einem ECOG Performance-Status von 0-2 und einer ausreichenden Organfunktion, die unter Docetaxel progredient gewesen waren (kumulative Dosis  $\geq 225$  mg/m<sup>2</sup>) erhielten randomisiert 10 mg/Tag Prednison in Kombination mit dreiwöchentlich entweder Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> (MP) oder Cbz 25 mg/m<sup>2</sup> (CbzP). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS); die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS), Responderate, Schmerz und Verträglichkeit. Die Studie war mit 90% Power darauf angelegt, nach Auftreten von 511 Ereignissen eine Reduktion der Hazard Ratio für Mortalität von 25% in der Cbz-Gruppe zu zeigen (beidseitiges  $\alpha = 0,05$ ).

## Ergebnisse:

Von Januar 2007 bis Oktober 2008 wurden 755 Männer (medianes Alter 68 Jahre, 84% weiß) 1:1 randomisiert in 132 Zentren in 26 Ländern. Die Patientencharakteristika waren ausgewogen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,8 Monate. Die mediane Anzahl der Therapiezyklen lag bei 6 für CbzP und 4 für MP. In der Primäranalyse basierend auf der ITT-Population zeigten Patienten, die CbzP erhalten hatten ein signifikant längeres OS als Patienten mit MP (Hazard Ratio 0,70; 95% KI 0,59, 0,83;  $p < 0,0001$ ). Das mediane Überleben in der CbzP-Gruppe lag bei 15,1 Monaten verglichen mit 12,7 Monaten in der MP-Gruppe. Das PFS (bestehend aus Tumor-, PSA- oder Schmerzprogression oder Tod) und die Responderate gemessen mittels RECIST, PSA-Response und PSA-Progression waren ebenfalls signifikant verbessert unter CbzP. Als häufigste Grad 3/4-Toxizität wurde die Neutropenie bei 81,7% der Patienten in der CbzP-Gruppe und 58% der MP-Patienten beobachtet; die Rate febriler Neutropenien lag bei 7,5% bzw. 1,3%.

## Schlussfolgerung:

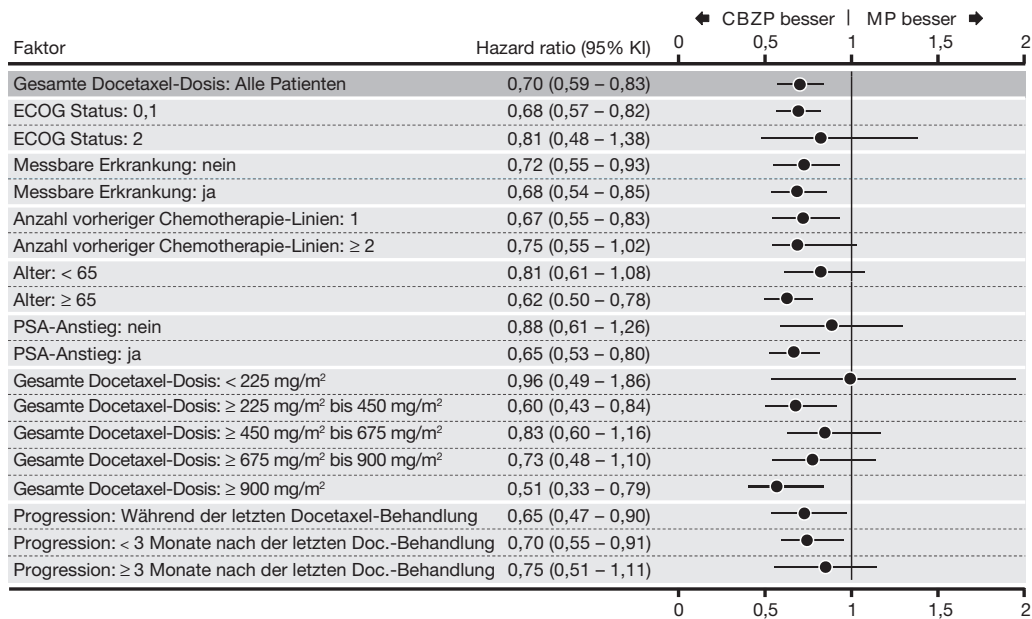
Verglichen mit MP konnte mit CbzP ein signifikant verlängertes Überleben bei Patienten mit mCRPC erreicht werden, die zuvor unter einem Docetaxel-haltigen Regime progredient geworden waren.



Text: 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, Abstract #9, unter [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst\\_detail\\_view&confID=73&abstractID=30560](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=73&abstractID=30560) (eigene Übersetzung aus dem Englischen)

Graphik: mod. nach 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, Präsentation O. Sartor, Oral Abstract Session A, Webcast erhältlich unter <http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual+Meeting>

## Subgruppenanalyse Gesamtüberleben



## Häufigste behandlungsbedürftige Nebenwirkungen (≥ Grad 3)

|                     | MP (n = 371) |              | CbzP (n = 371) |              |
|---------------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
|                     | Gesamt (%)   | Grad ≥ 3 (%) | Alle (%)       | Grad ≥ 3 (%) |
| Alle Nebenwirkungen | 88,4         | 39,4         | 95,7           | 57,4         |
| Febrile Neutropenie | 1,3          | 1,3          | 7,5            | 7,5          |
| Diarrhoe            | 10,5         | 0,3          | 46,6           | 6,2          |
| Fatigue             | 27,5         | 3,0          | 36,7           | 4,9          |
| Asthenie            | 12,4         | 2,4          | 20,5           | 4,6          |
| Rückenschmerzen     | 12,1         | 3,0          | 16,2           | 3,8          |
| Übelkeit            | 22,9         | 0,3          | 34,2           | 1,9          |
| Erbrechen           | 10,2         | 0            | 22,6           | 1,9          |
| Hämaturie           | 3,8          | 0,5          | 16,7           | 1,9          |
| Abdominaler Schmerz | 3,5          | 0            | 11,6           | 1,9          |

# Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC)

A. O. Sartor, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. H. Machiels, L. Shen, S. Gupta, J. S. De Bono, for the TROPIC Investigators; Tulane University, New Orleans, LA; Oncologie Médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou and Inserm U674 Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides, Paris, France; Istanbul University, Istanbul, Turkey; Odense University Hospital, Odense, Denmark; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; sanofi-aventis Research, Malvern, PA; The Royal Marsden National Health Service Foundation Trust and Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, United Kingdom

## Background:

Treatment of mCRPC after progression on docetaxel is an unmet medical need. Cabazitaxel (Cbz) is a novel taxane active in docetaxel-resistant tumor cell lines. TROPIC was designed to evaluate the efficacy and safety of Cbz in men with mCRPC previously treated with docetaxel.

## Methods:

Men with mCRPC, ECOG PS 0-2, and adequate organ function progressing during or after docetaxel (cumulative dose  $\geq 225$  mg/m<sup>2</sup>) were randomized to receive 10 mg/day of prednisone with either 3-weekly mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> (MP) or Cbz 25 mg/m<sup>2</sup> (CbzP). The primary endpoint was overall survival (OS); secondary endpoints included progression-free survival (PFS), response rate, pain measures, and safety. The study had 90% power to detect a 25% reduction in the hazard rate for death in the CbzP group (two-sided  $\alpha = 0.05$ ) after 511 events occurred.

## Results:

From January 2007 to October 2008, 755 men (median age 68 yr; 84% white) were randomized 1:1 at 132 centers in 26 countries. Patients' characteristics were well balanced. Median follow-up was 12.8 months. Median number of treatment cycles was 6 for CbzP and 4 for MP. In the primary analysis based on the ITT population, patients receiving CbzP demonstrated a statistically significantly longer OS compared to MP (hazard ratio 0.70; 95%CI, 0.59, 0.83;  $p < 0.0001$ ). The median survival in the CbzP group was 15.1 months compared to 12.7 months in the MP group. PFS (composite of tumor, PSA, or pain progression; or death) and response rates for tumor assessments by RECIST, PSA response, and PSA progression were also statistically significantly in favor of CbzP. The most frequent grade 3/4 toxicity was neutropenia observed in 81.7% of patients treated with CbzP and 58.0% treated with MP; rates of febrile neutropenia were 7.5% and 1.3%, respectively.

## Conclusions:

Compared to MP, CbzP conferred a statistically significantly longer overall survival in patients with mCRPC progressing after treatment with a docetaxel-containing regimen.