



Therapieoptionen beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)

Lernziele

Definition des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms und der Tumorlast von Patienten mit mHSPC (CHAARTED und LATITUDE)

Übersicht der wichtigsten Studien zum mHSPC

Einblicke in die initiale Standardbehandlung und bisherige Behandlungsstrategien beim metastasierten Prostatakarzinom

Verständnis der kombinierten medikamentösen Behandlungsstrategien beim mHSPC und individuelle Therapieplanung

Experten



Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz



Priv.-Doz. Dr. Jasmin Bektic
Klinische Abteilung für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck

Lecture Board

Assoz.-Prof. PD Mag. Dr. Martin Pichler
Klinische Abteilung für Onkologie
Medizinische Universität Graz

Assoz. Prof. PD Dr. Georg Hutterer
Klinische Abteilung für Urologie
Medizinische Universität Graz

Fortbildungsanbieter:
Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Urologie
ID: 694189



2
DFP
Punkte

Punkte gültig bis 24.11.23

Fakten zum Prostatakrebs¹

Die **2.**-häufigste Krebserkrankung weltweit

358.989 Todesfälle / Jahr

Globale Inzidenz **1.276.106** Männer / Jahr

Die **3.**-häufigste krebsbedingte Todesursache



In den letzten Jahrzehnten ist weltweit ein so deutlicher Inzidenzanstieg bei Prostatakrebs festzustellen wie bei keiner anderen Tumorentität.



Die Häufigkeit steigt mit dem Alter.

Österreich 2018 { 6.000 Neuerkrankungen
1.200 Sterbefälle

1. Was ist ein metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom?

PSMA-PET-CT
Positronen-Emissions-Tomografie
unter Einsatz des
prostataspezifischen
Membranantigens
mit zeitgleicher
Computertomografie

Das primär synchron metastasierte Prostatakarzinom (PCa) betrifft etwa 5 % aller neu diagnostizierten Prostatakarzinom-Patienten und abhängig vom primären Krankheitsstadium sowie von tumorassozierten Risikofaktoren bis zu 30 % aller Patienten mit sekundär aufgetretener metachroner Metastasierung nach in kurativer Zielsetzung durchgeführter radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung. Diese Erkrankungssituation wird unbehandelt als hormonnaives oder hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom (mHSPC) bezeichnet. Die Metastasierung wird mit bildgebenden Verfahren bestehend aus Computertomografie (CT) von Thorax – Abdomen – Becken sowie Skelettszintigrafie und neuerdings zusätzlich mit PSMA-PET-CT festgestellt. Die nachfolgenden Ergebnisse der internationalen Studien beziehen sich ausschließlich auf die Diagnostik des mit CT- und Skelettszintigrafie diagnostizierten mHSPC. Das PSMA-PET-CT muss diesbezüglich nach wie vor als experimentelle Zusatzuntersuchung angesehen werden, wobei insbesondere bei negativem CT- und Skelettszintigrafie-Befund bei bis zu 74 % der Patienten mit biochemischem PSA-Rezidiv eine PSMA-positive, zum Großteil oligometastatische Erkrankung (57 %) nachweisbar sein kann.²

2. Bisherige Behandlungsstrategien

2.1 Klassische Androgendeprivationstherapie

Über viele Jahrzehnte war die alleinige Androgendeprivationstherapie (ADT) mittels medikamentöser oder chirurgischer Kastration die initiale Standardbehandlung bei Männern mit mHSPC.³

2.2. Kombinierte Behandlungsstrategien

Trotz vieler Versuche, die Prognose von Patienten mit mHSPC durch Kombinationstherapien aus ADT und mit Androgenrezeptorblockern der ersten Generation wie Flutamid⁴ oder Bicalutamid⁵ zu verbessern, konnte in diesen frühen Studien zwar das progressionsfreie Überleben (PFS), nicht aber das Gesamtüberleben (OS) verlängert werden.

Erst die Resultate von rezent durchgeführten Phase-III-Untersuchungen zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil durch die parallele Administration von entweder Docetaxel oder Abirateron plus Prednison zur ADT.

Zur Indikationsstellung, welche der beiden Therapieoptionen gewählt werden soll, ist es wichtig, primär metastasierte Patienten von sekundär metastasierten Patienten, deren Primärtumor durch Operation oder Bestrahlung zuvor schon in kurativer Intention behandelt wurde, zu differenzieren. Diese Unterscheidung ist zumindest für die Therapieauswahl mit Abirateron wichtig, da in der LATITUDE-Studie nur primär metastasierte Patienten eingeschlossen wurden und die Zulassung bisher darauf beschränkt ist.

Zusätzlich wird in den Studien die Tumorlast des Patienten in low risk/low volume bzw. high risk/high volume eingeteilt (Tab. 1).

2.2.1 Docetaxel in Kombination mit ADT

GETUG-15 Die Kombination von Taxanen mit ADT versus alleinige ADT wurde zum ersten Mal in der GETUG-15-Studie verglichen. Da nur 385 Patienten in diese 1:1 randomisierte Studie aufgenommen wurden, konnte kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination gefunden werden.⁶ Zwar lag die Hazard-Ratio (HR) bei 0,88, der p-Wert (p) erreichte aber keine Signifikanz (p=0,35).

CHAARTED Die CHAARTED-Studie (n=790) war die erste Studie, in der die Kombination der ADT mit Taxanen (Docetaxel 75 mg/m² q3w × 6 Zyklen) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 10,4 Monaten im Median gegenüber der klassischen ADT für Patienten mit mHSPC erzielte (HR: 0,72; 95 %-KI: 0,59–0,89; p=0,0018; Tab. 2).^{7,8}

73 % der Patienten wiesen in dieser Studie eine primäre Metastasierung auf. Bei den sekundär metastasierten Patienten fand in etwa zwei Dritteln der Fälle eine radikale Prostatektomie und in einem Drittel der Fälle eine Bestrahlung des Primärtumors statt. Es zeigte sich tendenziell auch in der zuletzt genannten Subgruppe ein verlängertes Gesamtüberleben durch die Docetaxel-Gabe (HR: 0,55; 95 %-KI: 0,23–1,31).

Bereits in der Erstpublikation der Ergebnisse der CHAARTED-Studie wurde der Einfluss der Tumorlast auf die Effektivität der Kombination aus ADT plus Docetaxel diskutiert. Ein signifikanter Überlebensvorteil von 17 Monaten konnte nur für die Patientengruppe mit hoher Tumorlast (HR: 0,60 [0,45–0,81]; p=0,0006) gefunden werden, nicht für die mit niedriger Tumorlast (HR: 0,63 [0,34–1,17]; p=0,1398)⁷ und wurde in der finalen Analyse der Überlebensdaten dieser Studie bestätigt.⁸

Hinsichtlich der Lebensqualität (LQ) zeigte die Gruppe, die ADT plus Docetaxel erhielt, eine vorübergehende Verschlechterung nach drei Monaten, jedoch eine signifikante Verbesserung nach zwölf Monaten im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger ADT.⁹

STAMPEDE-C Die multizentrische, vielarmige STAMPEDE-Studie untersuchte neue Behandlungsoptionen bei Patienten (n=2.962) mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC wurden unter anderem in die Kontrollgruppe mit einer alleinigen ADT plus Standard of Care (SOC) bzw. in die Docetaxel-Gruppe (ADT + Docetaxel 75 mg/m³/q3w × 6 Zyklen) randomisiert. Die STAMPEDE-C-Studie bestätigte den in der CHAARTED-Studie gezeigten Überlebensvorteil nunmehr mit 16,0 Monaten (HR: 0,81; 95 %-KI: 0,69–0,95; p=0,003; Tab. 2).^{10,11}

Rezente wurde retrospektiv die Tumorlast bei Therapieeinleitung in der STAMPEDE-Studie bestimmt, sofern eine Ausgangsbildgebung verfügbar war. Es wurden 724 Patienten mit ADT alleine und 362 Patienten mit der Kombination ADT plus Docetaxel ausgewertet. Dabei wiesen 44 % der Patienten eine niedrige und 56 % eine hohe Tumorlast auf. Auch nach längerer Beobachtungszeit zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil durch die additive Gabe von Docetaxel zur ADT (HR: 0,81, 95 %-KI: 0,69–0,95, p=0,009) mit 5-Jahres-Überlebensraten von 37 % bzw. 49 % zugunsten der Docetaxel-Behandlung, unabhängig von der Tumorlast.¹² Als Begründung für die unterschiedlichen Ergebnisse der CHAARTED- und der STAMPEDE-Studie wurde von Clarke et al. u. a. die verhältnismäßig hohe Zahl der lokal vorbehandelten Patienten von 27 % im Vergleich zu nur etwa 5 % in der STAMPEDE-Studie angegeben. Es wird eine unterschiedliche Tumorbilogie des primär metastasierten im Vergleich zum sekundär metastasierten HSPC postuliert.¹²

Tab. 1: Definition der Tumorlast von Patienten mit mHSPC in den verschiedenen Studien

CHAARTED (volume)		LATITUDE (risk)	
Low volume	High volume	Low risk	High risk
<4 Knochenmetastasen, zumindest eine außerhalb des Achsenskeletts UND	≥4 Knochenmetastasen, zumindest eine außerhalb des Achsenskeletts ODER	<2 High-Risk-Faktoren treffen zu ≥3 Knochenmetastasen unabhängig von der Lokalisation ODER	≥2 High-Risk-Faktoren treffen zu ≥3 Knochenmetastasen unabhängig von der Lokalisation UND/ODER
Kein Vorliegen von viszerale Metastasen	Vorliegen von viszerale Metastasen	Vorliegen von viszerale Metastasen ODER	Vorliegen von viszerale Metastasen UND/ODER
		≥Gleason 8	≥Gleason 8

2.2.2 Abirateron in Kombination mit ADT

LATITUDE In der LATITUDE-Studie wurde Abirateron/Prednison, ein CYP17-Inhibitor in Kombination mit ADT im Vergleich zu ADT alleine bei Männern (n=1.199) mit einem primär metastasierten High-Risk-mHSPC geprüft (Kriterien siehe Tab. 1). Der durch die Zugabe von Abirateron/Prednison erzielte Überlebensvorteil lag im Median bei 16,8 Monaten (HR: 0,66; 95 %-KI: 0,56–0,78; p<0,0001).¹³

Die Lebensqualität war in der Kombinationsgruppe hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression, des Ausmaßes der Fatigue und der Zeit bis zur funktionellen Verschlechterung der Patienten signifikant besser.¹⁴

STAMPEDE-G Ein deutlich breiteres Patientenkollektiv wurde in die STAMPEDE-G-Studie eingeschlossen und es konnte mit der Kombination aus ADT plus Abirateron/Prednison ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden (HR: 0,63; 95 %-KI: 0,52–0,76; p<0,001).¹⁵ Zur Frage, ob auch Low-Risk-Patienten von der Zugabe von Abirateron profitieren, wurde eine Post-hoc-Analyse der STAMPEDE-G-Studie durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein Benefit durch die Abirateron-Kombination unabhängig von der Risikoklassifikation erzielt wurde. Patienten mit High-Risk-Erkrankung profitierten ebenso von der Kombination (HR: 0,54; 95 %-KI: 0,41–0,70) wie Patienten mit einem Low-Risk-Erkrankung (HR: 0,66; 95 %-KI: 0,44–0,98).¹⁶

In beiden Studien wurde ein deutlich geringerer Überlebensvorteil in der Gruppe der >70-jährigen Patienten durch die Kombinationstherapie festgestellt (STAMPEDE-G: <70 vs. ≥70: HR: 0,51 vs. 0,94; LATITUDE: <65 Jahren, >75 HR: 0,62 vs. 0,82).

Nicht alle Patienten sind für diese beiden Therapieoptionen geeignet, da Alter, Komorbiditäten und Patientenwunsch oft eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht erlauben und bei Abirateron und Prednison die Nebenwirkungen wie Mineralokortikoidexzess oder Lebertoxizität für die Behandlung limitierende Faktoren darstellen können.

Als Alternative zu Docetaxel und Abirateron plus Prednison stehen nun Apalutamid, ein selektiver Androgenrezeptorblocker, der auf Basis der Ergebnisse der TITAN-Studie kürzlich in dieser Indikation zugelassen wurde, und in näherer Zukunft auch Enzalutamid auf Basis der Studien ARCHES und ENZAMET zur Verfügung.

Tab. 2: Onkologische Wirksamkeit der Studien beim mHSPC¹¹

ADT Androgendeprivationstherapie

OS overall survival
rFPS radiologic
progression-free survival

bPFS biochemical
progression-free survival

Hazard-Ratio	Docetaxel + ADT vs. ADT mono			Abirateron + ADT vs. ADT mono		Enzalutamid + ADT vs. ADT mono		Apalutamid + ADT vs. ADT mono
	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE C	STAMPEDE G	LATITUDE	ARCHES	ENZAMET	TITAN
Follow-up (Monate, Median)	84	58	58	40	53	14	33	23
OS (M1)	0,88	0,72	0,81	0,61	0,66	0,81	0,67	0,67
OS (high volume)	0,78	0,63	0,81	0,60	0,62	–/–	0,80	0,68
OS (low volume)	1,02	1,04	0,76	0,64	0,72	–/–	0,43	0,67
rPFS	–/–	–/–	–/–	–/–	0,47	0,39	–/–	0,48
bPFS	–/–	–/–	–/–	–/–	0,30	0,19	0,39	0,26

3. Apalutamid plus ADT beim mHSPC

3.1. TITAN-Studie / 3.1.1 Hintergrund

Apalutamid (APA) ist ein selektiver Inhibitor der Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors und ist in den USA seit Februar 2018 und in Europa seit Januar 2019 zur Behandlung des neu diagnostizierten, nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) mit hohem Metastasierungsrisiko (PSA-Verdopplungszeit [PSADT] <10 Monaten) zugelassen. Ob die Zugabe von APA zur Androgendeprivationstherapie (ADT) das radiografische progressionsfreie (rPFS) und Gesamtüberleben (OS) beim mHSPC verlängert, prüfte die Phase-III-Studie TITAN (Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Antiandrogen), deren erste geplante Zwischenanalyse auf dem ASCO 2019 vorgestellt und im New England Journal of Medicine publiziert wurde.¹⁷

In dieser doppelblinden Phase-III-Studie wurden 1.052 Patienten mit mHSPC involviert, 525 erhielten APA (240 mg pro Tag), 527 Placebo (PBO), jeweils in Kombination mit ADT. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre, wobei 64 % einen ECOG-PS von 0 aufwiesen. 37,3 % der Patienten hatten eine niedrige und 62,7 % eine hohe Tumorlast (≥ 4 Knochenmetastasen mit mindestens einer Läsion außerhalb des Achsenskeletts [Becken und Wirbelsäule] oder viszerale Metastasen und mindestens eine Knochenmetastase). 16,4 % der Patienten hatten eine lokale Vorthherapie (radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie) beim lokalisierten Prostatakarzinom und 10,7 % hatten in der de novo metastasierten Situation Docetaxel erhalten.

3.1.2 Ergebnisse

Primäre Endpunkte Die erste Interimsanalyse erfolgte nach einem medianen Follow-up von 22,7 Monaten. Die Zugabe von APA zur ADT verbesserte signifikant die beiden koprimären Endpunkte: das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS). Der Prozentsatz von Patienten mit rPFS nach 24 Monaten lag bei 68,2 % in der APA-Gruppe und 47,5 % in der Placebogruppe (HR: 0,48; 95 %-KI: 0,39–0,60; $p < 0,001$). Damit zeigte sich eine Risikoreduktion für radiologische Progression oder Tod um 52 % zugunsten von APA. Das mediane rPFS im APA-Arm wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht und betrug im Placeboarm 22,1 Monate. Nach 24 Monaten waren 200 Todesfälle aufgetreten, 83 im APA-Arm und 117 im Placeboarm. Damit hatten die mit APA behandelten Patienten ein um 33 % signifikant reduziertes relatives Sterberisiko (HR: 0,67; 95 %-KI: 0,51–0,89; $p = 0,005$), wobei das mediane OS in beiden Armen noch nicht erreicht war. Nach zwei Jahren lebten im APA-Arm noch 82,4 % und im Placeboarm noch 73,5 % der Patienten.

Der Benefit von APA auf beide primären Endpunkte zeigte sich konsistent in nahezu allen untersuchten Subgruppen inklusive Patienten mit niedriger (rPFS: HR: 0,36 [0,22–0,57]; OS: HR: 0,67 [0,34–1,32]) und hoher Tumorlast (rPFS: HR: 0,53 [0,41–0,67]; OS: HR: 0,68 [0,50–0,92]). In der Subgruppe mit Docetaxel-Vorbehandlung verlängerte APA das rPFS signifikant (HR: 0,47 [0,22–1,01]), zeigte allerdings keinen OS-Vorteil. Eine sichere Aussage diesbezüglich ist jedoch aufgrund der geringen Zahl der mit Docetaxel vorbehandelten Patienten nicht möglich.

Sekundäre und explorative Endpunkte Neben der Verbesserung der primären Endpunkte kam es auch zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR: 0,39 [0,27–0,56]; $p < 0,0001$) sowie der Verbesserung der explorativen Endpunkte. Diese sind definiert als die Zeit bis zur PSA-Progression (TTPP, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung bis zur PSA-Progression basierend auf PCWG2-Kriterien; HR: 0,26; $p < 0,0001$), und das zweite progressionsfreie Überleben (PFS2, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und der Progression unter der Folgetherapie: HR: 0,66; $p = 0,0026$). Insgesamt 87 Patienten im APA-Arm und 190 Patienten im Placeboarm erhielten eine Folgetherapie. Der Prozentsatz der Patienten mit einem nicht detektierbaren PSA-Level (PSA $< 0,2$ ng/ml) war in der Verumgruppe deutlich höher als in der Placebogruppe (68,4 % [n=359] vs. 28,7 % [n=151]).

3.1.3 Sicherheitsprofil von Apalutamid

Die unerwünschten Nebenwirkungen wurden von der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation dokumentiert und in der Originalarbeit im NEJM publiziert.¹⁷ Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil dem bereits bekannten Profil für APA beim nmCRPC. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (42,2 % im APA-Arm und 40,8 % im Placeboarm) und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE: 19,8 % im APA-Arm und 20,3 % im Placeboarm) unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich. Etwas mehr Patienten mit APA mussten die Behandlung wegen unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen (8,0 vs. 5,3 %). APA führte häufiger als Placebo zu den gut bekannten Hautausschlägen (alle Grade: 27,1 vs. 8,5 %; Grad ≥ 3 : 6,3 vs. 0,6 %) sowie zu Hypothyreose (kein Grad ≥ 3 : 6,5 vs. 1,1 %). Die Inzidenz weiterer wichtiger Nebenwirkungen von APA wie Fatigue, Sturzereignisse, Frakturen und Krampfanfälle war mit Placebo vergleichbar. Das insgesamt gute Sicherheitsprofil von APA in Kombination mit ADT spiegelte sich auch in der Lebensqualität der Patienten wider. Die Lebensqualität (HRQoL), gemessen am FACT-P-Gesamtscore und EuroQoL 5D questionnaire 5 level (EQ-5D-5L), blieb während der gesamten Behandlungsdauer erhalten und war vergleichbar mit der im Placeboarm.¹⁸

3.1.4 Zusammenfassung

In der TITAN-Studie, in welcher die Patienten mit mHSPC behandelt wurden, führte die Zugabe von APA plus ADT, verglichen mit Placebo plus ADT, zur signifikanten Verlängerung von rPFS und OS – und zwar unabhängig von der Tumorlast, der Docetaxel-Vorbehandlung (betreffend rPFS) und von der primären

(de novo) oder sekundären (nach lokaler Vorbehandlung) Metastasierung, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse wurde die TITAN-Studie entblindet und den Patienten der Placebogruppe ein Wechsel zu APA ermöglicht.

4. Enzalutamid 4.1. ARCHES-Studie

plus ADT beim mHSPC

Enzalutamid (ENZA) ist ein dreifacher Androgenrezeptorblocker, der neben der Bindung auch die Translation des DHT (Androgenrezeptorkomplex) in den Zellkern und die Bindung an die DNA blockiert. Es zeigte sich ein signifikanter Benefit in der Therapie erwachsener Männer mit nmCRPC und mCRPC. Ob die Zugabe von ENZA zur ADT auch beim mHSPC einen Vorteil bringt, wurde in den zwei Phase-III-Studien ARCHES und ENZAMET untersucht. Die Zulassungserweiterung von Enzalutamid für die Therapie eines mHSPC wurde 2020 eingereicht.¹⁹

4.1.1 Hintergrund

Die ARCHES-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von ENZA in Kombination mit ADT beim mHSPC evaluierte.²⁰ Die Studie startete im März 2016 und involvierte 1.150 Patienten mit einem ECOG Performance Status 0–1. Die Studienteilnehmer wurden 1:1 in einen Arm mit ENZA (160 mg/Tag) plus ADT (n=574) oder Placebo plus ADT (n=576) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach Tumorlast (hoch bzw. niedrig) und nach Docetaxel-Gebrauch. Der primäre Endpunkt war das rPFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis radiologischer Progression oder Tod, je nachdem, was zuerst auftrat. Das OS war einer der sekundären Endpunkte.

4.1.2 Ergebnisse

ENZA plus ADT reduzierte das Risiko für rPFS oder Tod um 61 % gegenüber ADT allein (HR: 0,39; 95 %-KI: 0,30–0,50; $p < 0,001$). Die mediane Zeit für ein rPFS-Ereignis war im ENZA-Arm noch nicht erreicht und lag im Placeboarm bei 19,4 Monaten (95 %-KI: 16,6–22,2 Monate). Eine signifikante Verbesserung des rPFS wurde in allen präspezifizierten Subgruppen gefunden, inklusive einer Verbesserung des Erkrankungsausmaßes, unabhängig vom vorherigen Docetaxel-Gebrauch.

Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos für PSA-Progression im Verumarm (HR: 0,19; 95 %-KI: 0,13–0,26; $p < 0,001$) sowie für eine neue antineoplastische Therapie (HR: 0,28; 95 %-KI: 0,20–0,40; $p < 0,001$) gegenüber dem Placeboarm. Hinsichtlich nicht nachweisbarem PSA (68,1 % vs. 17,6 %; $p < 0,001$) und objektiver Ansprechrates (83,1 % vs. 63,7 %; $p < 0,0001$) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von ENZA. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren die OS-Daten noch nicht reif (84 Todesfälle [ENZA plus ADT, n=39; Placebo plus ADT, n=45]) und das mediane OS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

4.1.3 Sicherheitsprofil von Enzalutamid

Die unerwünschten Nebenwirkungen von ENZA entsprachen in der ARCHES-Studie denjenigen in den klinischen Studien mit Patienten mit mCRPC, Grad ≥ 3 bei 23,6 % im ENZA-Arm gegenüber 24,7 % im Placeboarm. Bei 7,2 % der Patienten in der Verumgruppe und 5,2 % in der Kontrollgruppe musste die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden. Unter ENZA (vs. Placebo) kam es häufiger zu Hitzewallungen (alle Grade 27,1 % vs. 22,3 %), Fatigue (alle Grade 19,6 % vs. 15,3 %), Arthralgien (alle Grade 12,2 % vs. 10,6 %), Hypertonie (alle Grade 8,0 % vs. 5,6 %; Grad ≥ 3 3,3 % vs. 1,7 %), Übelkeit (alle Grade 6,5 % vs. 5,1 %) und Schwindel (alle Grade 5,1 % vs. 3,5 %).

4.1.4 Zusammenfassung

ENZA in Kombination mit ADT beim mHSPC führte im Vergleich zu Placebo und ADT zu einer Verlängerung des rPFS und zur Verbesserung mehrerer sekundärer Endpunkte, wobei die Lebensqualität im Wesentlichen erhalten blieb. Der Benefit von ENZA war in

allen Subgruppen, inklusive der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast und der Vorbehandlung mit Docetaxel, sichtbar. Die OS-Daten waren in der Studie nicht reif genug, um eine Aussage diesbezüglich machen zu können.

4.2. ENZAMET-Studie / 4.2.1 Hintergrund

ENZAMET ist eine prospektiv randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie ENZA und ADT mit den klassischen nichtsteroidalen Antiandrogenen (NSAA) Bicalutamid, Nilutamid oder Flutamid in Kombination mit ADT bei Patienten mit mHSPC.²¹ Das primäre Ziel der Studie war die Evaluierung des Gesamtüberlebens (OS), die sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, basierend auf der PSA- (PPFS) und der klinischen Progression, sowie das Sicherheitsprofil.

Insgesamt konnten 1.125 Männer (Durchschnittsalter 69 Jahre; 72 % ECOG-PS, 0,27 % ECOG-PS 1 und 1 % ECOG-PS 2) in die Studie eingeschlossen werden, 563 erhielten ENZA (160 mg/Tag) und 562 NSAA, jeweils in Kombination mit ADT. In der Studie war es erlaubt, eine frühe Chemotherapie mit Docetaxel mit bis zu sechs Zyklen durchzuführen, wobei bis zu zwei Zyklen vor Beginn der Studienmedikation durchgeführt werden durften. Die Stratifikation erfolgte nach Tumolvolumen (CHAARTED-Kriterien: 52 % hohe und 48 % niedrige Tumorlast) und frühzeitiger Docetaxel-Gabe (45 % erhielten Docetaxel). 42 % hatten eine lokale Therapie (Prostatektomie oder Strahlentherapie) im primär lokalisierten Tumorstadium.

4.2.2 Ergebnisse

Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten waren 245 Todesfälle aufgetreten, 102 im ENZA-Arm und 143 im NSAA-Arm. Das relative Mortalitätsrisiko wurde durch ENZA signifikant um 33 %, gegenüber den anderen NSAA (HR: 0,67; 95 %-KI: 0,52–0,86; $p=0,002$), gesenkt. Das mediane Überleben war zu dem Zeitpunkt für beide Kohorten noch nicht erreicht. Die 3-Jahres-OS-Rate lag für ENZA bei 80 % und für NSAA bei 72 %. Der OS-Vorteil mit ENZA war besonders deutlich bei Patienten mit niedriger Tumorlast (90 % vs. 82 %; HR: 0,48) und bei denen, die nicht mit Docetaxel behandelt wurden (83 % vs. 70 %; HR: 0,53). Dagegen hatten Patienten, die frühzeitig Docetaxel erhielten, keinen OS-Vorteil (74 % vs. 75 %; HR: 0,90).

Die sekundären Endpunkte wurden in der Studie ebenfalls erreicht. ENZA reduzierte das Risiko für Progression zur Kastrationsresistenz um 61 % (HR: 0,39; 95 %-KI: 0,33–0,47; $p<0,001$) und das Risiko für klinische Progression um 60 % (HR: 0,40; 95 %-KI: 0,33–0,49; $p<0,001$). Von den Patienten mit der klinischen Progression, 112 von 167 (67 %) in der ENZA-Gruppe und 271 von 320 (85 %) in der NSAA-Gruppe, bekamen einer oder mehrere lebensverlängernde Folgetherapien.

4.2.3 Sicherheitsprofil von Enzalutamid

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten häufiger im ENZA-Arm als im NSAA-Arm auf (42 % vs. 34 %). Wie erwartet führte ENZA häufiger zur Fatigue (Grad 2: 25 vs. 14 %; Grad 3: 6 vs. 1 %). Außerdem kam es unter ENZA häufiger zur Hypertonie (Grad 2: 11 vs. 5 %; Grad 3: 8 vs. 4 %) und Synkopen (4 vs. 1 %). Im Verumarm wurde die Behandlung bei mehr Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen (16 % vs. 4 %) und weniger Patienten konnten alle sechs Docetaxel-Zyklen bekommen (65 vs. 76 %). In der Gruppe der Patienten mit früher Docetaxel-Gabe erhöhte ENZA die auf Docetaxel zurückzuführende Toxizität.

4.2.4 Zusammenfassung

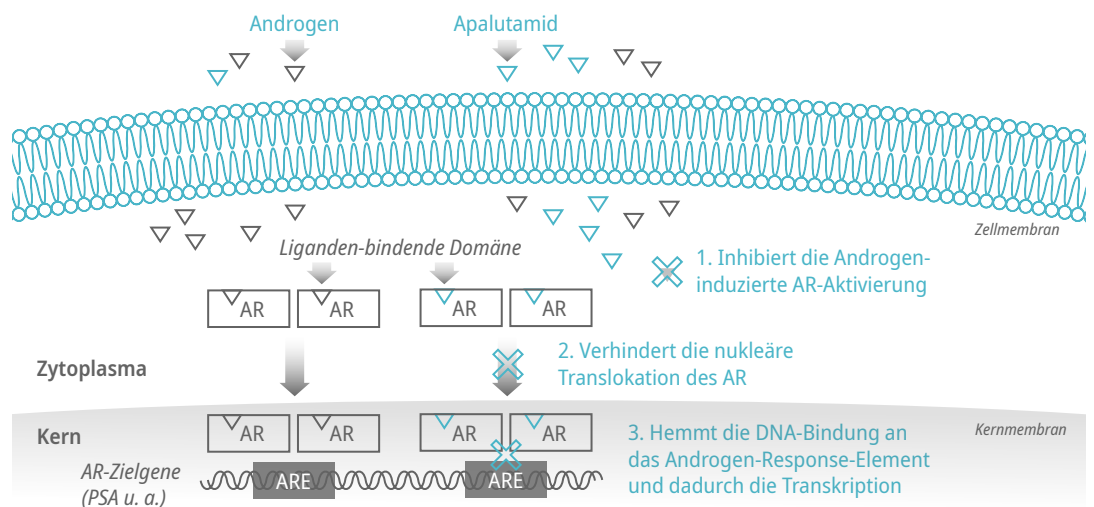
Die Behandlung der mHSPC-Patienten mit ENZA in Kombination mit ADT verlängert gegenüber NSAA und ADT signifikant das OS sowie das PFS. Der Benefit von ENZA war unabhängig von Tumorlast sowie primärer oder sekundärer Metastasierung. Unter ENZA-Therapie kam es zu einer Potenzierung

der mit Docetaxel in Zusammenhang stehenden Toxizitäten wie Neuropathie, Neutropenie und Hyperlakrimation. Dies hat eine besondere Bedeutung, da in der Subgruppe der Patienten mit früher Docetaxel-Gabe bisher keine Verlängerung des OS nachgewiesen werden konnte.

5. APA und Enza: „all-comers“ beim mHSPC

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studien CHAARTED (2015) und LATITUDE (2017) mit einem signifikanten Überlebensvorteil der Kombinationstherapien gegenüber der alleinigen ADT-Therapie kam es zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung der Patienten mit einem mHSPC. Seitdem empfehlen die Leitlinien den frühen Einsatz von Docetaxel oder Abirateron/Prednison zusätzlich zur ADT. In diesen beiden Studien wurden jedoch überwiegend bzw. ausschließlich Patienten mit einer De-novo-Metastasierung eingeschlossen. Patienten, welche im lokalisierten Tumorstadium mit einer definitiven Therapie (Prostatektomie oder Radiatio) behandelt wurden und sekundär metastasierten, waren nicht repräsentiert (LATITUDE) bzw. unterrepräsentiert (CHAARTED). Zudem ist der Einsatz der frühen Chemotherapie bei Patienten mit einer Low-Volume-Erkrankung bzw. von Abirateron bei Low-Risk-mHSPC aufgrund mangelnder Evidenz ungewiss. Mit dem frühen Einsatz der Androgenrezeptorblocker der neueren Generation APA und ENZA beim mHSPC erweitert sich das Therapiespektrum.

Wirkmechanismus eines Androgenrezeptorblockers am Beispiel von Apalutamid



In den Studien TITAN, ARCHES und ENZAMET wurden sowohl Low- als auch High-Volume-Patienten und auch alle Gleason-Scores eingeschlossen und der Anteil an Patienten mit lokaler Vortherapie lag im relevanten Bereich.

Für all diese Subgruppen konnte sowohl im PFS als auch im OS ein Vorteil mit APA oder ENZA gezeigt werden. Damit kann die Anwendung dieser Medikamente beim mHSPC deutlich einfacher im Sinne von „all-comers“ erfolgen. APA ist für diese Indikation auch in Europa bereits zugelassen. Da es sich bei der ENZAMET-Studie nicht um eine Zulassungsstudie handelt, bleibt abzuwarten, ob das rPFS aus der ARCHES-Studie allein genügt, um eine Zulassung in Europa zu erreichen, oder man hier noch reife OS-Daten aus der ENZAMET-Studie abwarten muss. Bezüglich des Sicherheitsprofils wurden beide Medikamente gut vertragen. APA-Patienten zeigten gehäuft Hautausschlag und ENZA-Patienten wiederum zentralnervöse Begleiterscheinungen wie Fatigue, Synkopen und Krampfanfälle.

Besonders interessant ist die Betrachtung der zusätzlichen Docetaxel-Gabe in der hormonsensitiven Situation, die in allen drei Studien erlaubt war. In der ENZAMET-Studie durften die Patienten maximal zwei Zyklen Chemotherapie vor Beginn der Studienmedikation erhalten haben. Dann erfolgte, im Gegensatz zur TITAN-Studie, die synchrone Gabe. Somit bekamen 45 %

der Patienten begleitend eine Docetaxel-Chemotherapie im Sinne einer Tripletherapie. Unter Zunahme der Toxizität kam es dabei zu einem verminderten Effekt von ENZA in Kombination mit Docetaxel. Daher kann derzeit eine parallele Anwendung von ENZA und Docetaxel beim mHSPC nicht empfohlen werden.

6. Zusammenfassung

Die Kombinationstherapien aus Docetaxel, Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid mit der ADT haben die alleinige ADT als Standardtherapie von Patienten mit mHSPC abgelöst. Alle Kombinationstherapien – mit Einschränkung des noch nicht gezeigten OS-Vorteils für ENZA in der ARCHES-Studie – führen zu einer signifikanten Überlebensverlängerung im Vergleich zur alleinigen ADT und sollen aus diesem Grund in der Therapie des mHSPC eingesetzt werden. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile (kurzzeitige Toxizität vs. chronische Toxizität) und der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität sind für die Therapieentscheidung wichtig. Für die Therapieauswahl sollten unbedingt der Performance Status des Patienten (ECOG <2>), Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Epilepsie, Sturzneigung), die Tumorbiologie (Gleason Score <8>), Tumorlast (high risk/volume versus low risk/volume), bisheriger Erkrankungsverlauf (primär metastasiert vs. sekundär metastasiert), Alter und Patientenpräferenz in Betracht gezogen werden.

Für den Einsatz von Docetaxel sprechen ein guter Performance Status, fehlende Komorbiditäten, hoher Gleason Score, hohe Tumorlast oder primär metastasierte Erkrankung. Für den Einsatz von Abirateron sollten die bessere Wirkung bei Männern unter 70 Jahren, das Vorliegen einer hohen Tumorlast laut Zulassung, das Fehlen von Lebererkrankungen, die kardiovaskuläre Tauglichkeit und die Notwendigkeit des Kortisonersatzes beachtet werden. Für Apalutamid sprechen die gute Wirksamkeit unabhängig von Alter, Gleason Score, synchroner oder metachroner Metastasierung und Tumorlast sowie das gute Nebenwirkungsprofil.

Hinsichtlich einer Vortherapie mit Docetaxel konnte mit der sequenziellen Therapie mit Apalutamid ein signifikanter rPFS-Vorteil erzielt werden, jedoch sind die Daten hinsichtlich eines OS-Vorteils noch ausständig. Klar ist, dass die konkomitante Gabe von Docetaxel mit ADT und ENZA weder einen rPFS- noch OS-Vorteil bringt und damit vermieden werden sollte.

Die Kombinationstherapie hat die Behandlung von Patienten mit mHSPC revolutioniert und durch die breite Auswahl an verschiedenen Medikamenten ist eine effektive und individualisierte Therapie möglich.

- In der Therapie von Patienten mit hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom (mHSPC) hat die Kombinationstherapie aus ADT plus Docetaxel oder Abirateron/Prednison die ADT-Monotherapie als Standardtherapie abgelöst.
- Es stehen sowohl Docetaxel, Abirateron als auch Apalutamid als zugelassene Kombinationspartner zur ADT als neuer Standard in der Therapie von Patienten mit mHSPC zur Verfügung.
- Mit Apalutamid steht ein neuer selektiver Inhibitor der Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors zur Verfügung, der unabhängig von Alter, Gleason Score, Zeitpunkt des Auftretens der Metastasierung (synchron/metachron) und der Tumorlast (low volume/high volume) einen signifikanten Überlebensvorteil beim mHSPC erzielt.
- Das Nebenwirkungsprofil von Apalutamid ist günstig und umfasst im Vergleich zu Enzalutamid weniger Fatigue, Stürze und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Der öfter beobachtete Hautausschlag reagiert gut auf topische Behandlung.
- Ob eine sequenzielle Gabe von Apalutamid einen zusätzlichen Überlebensvorteil nach Docetaxel erzielt, ist nicht geklärt – jedenfalls kann eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) erreicht werden.
- Docetaxel hat durch sein Nebenwirkungsprofil Einschränkungen in der Anwendung und Abirateron/Prednison ist nur für Patienten mit de novo metastasiertem mHSPC mit hoher Tumorlast zugelassen.
- Eine individuelle Therapie, die tumorspezifische und klinische Gesichtspunkte wie auch Komorbidität und Patientenpräferenz berücksichtigt, hat die höchste Chance, den Patienten ein lebensqualitätsvolles längeres Überleben mit mHSPC zu ermöglichen.

Referenzen

- 1 Bray F et al.: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries 2018; CA: Cancer J Clin 2018; 68: 394-424
- 2 McCarthy M et al.: A multi-center prospective clinical trial of gallium PSMA HBED-CC PET-CT restaging in biochemically relapsed prostate carcinoma: oligometastatic rate and distribution compared with standard imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 104(4): 801-808
- 3 Borgmann V et al.: Sustained suppression of testosterone production by theluteinizing-hormone releasing-hormone agonist buserelin in patients with advanced prostatecarcinoma. A new therapeutic approach? Lancet 1982; 319(8281): 1097-1099
- 4 Labrie F et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. J Steroid Biochem 1985; 23: 833-841
- 5 Schellhammer PF et al.: A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. Cancer 1996; 78: 2164-2169
- 6 Gravis G et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 149-158
- 7 Sweeney CJ et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737-746
- 8 Kyriakopoulos CE et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018; 36: 1080-1087
- 9 Morgans AK et al.: Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 1088-1095
- 10 James ND et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10024): 1163-77
- 11 Knipper S et al.: Therapie-konzepte beim primär oligometastasierten Prostatakarzinom. Der Urologe 2020; 59: 659-664. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01186-w> (zuletzt aufgerufen am 31.08.2020)
- 12 Clarke NW et al.: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Annals of Oncology 2019; 30 (12): 1992-2003
- 13 Fizazi K et al.: Abirateron plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med; 2017; 377: 352-360
- 14 Chi KN et al.: Patient-reported outcomes following abirateron acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(2): 194-206
- 15 James ND et al.: Abirateron for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017; 377: 338-351
- 16 Hoyle AP et al.: Abirateron in 'high-' and 'low-risk' metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur Urol 2019; 76: 719-728
- 17 Chi KN et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381(1): 13-24
- 18 Agarwal N et al.: Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20(11): 1518-30
- 19 Merseburger AS & Sailer VW: Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Spectrum Urologie 01/20. <https://www.medmedia.at/spectrum-urologie/therapie-des-metastasierten-hormonsensitiven-prostatakarzinoms-mhspc/> (zuletzt aufgerufen am 31.08.2020)
- 20 Armstrong AJ et al.: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974-86
- 21 Davis ID et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31

DFP-Fragen

1. Wie ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms weltweit?

1. Die häufigste Tumorerkrankung
2. Die dritthäufigste Tumorerkrankung
3. Die zweithäufigste Tumorerkrankung
4. Die fünfhäufigste Tumorerkrankung
5. Die vierthäufigste Tumorerkrankung

2. Wie häufig ist das synchron metastasierte mHSPC im Vergleich zum metachron metastasierten mHSPC?

1. 5% zu 30%
2. 30% zu 5%
3. 20% zu 10%
4. 10% zu 20%
5. 5% zu 10%

3. Welche der Kombinationstherapien mit ADT erzielen einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit mHSPC?

1. ADT mit Flutamid
2. ADT mit Bicalutamid
3. ADT mit Docetaxel
4. ADT mit Abirateron
5. 3. und 4. sind richtig

4. Abirateron wirkt über eine Blockade des ... ?

1. Androgenrezeptors
2. Östrogenrezeptors
3. Synthese des Dihydrotestosterons
4. Synthese des Östrogens
5. Alle oben Genannten sind falsch

5. Wie ist „low volume disease“ in der CHAARTED-Studie definiert?

1. ≥ 5 Knochenmetastasen UND keine viszerale Metastasen
2. ≥ 4 Knochenmetastasen ODER keine viszerale Metastasen
3. ≥ 10 Knochenmetastasen UND keine viszerale Metastasen
4. ≥ 4 Knochenmetastasen UND keine viszerale Metastasen
5. ≤ 4 Knochenmetastasen UND viszerale Metastasen

6. In welchen Studien konnte bei „high volume disease“ ein signifikanter Überlebensvorteil in der Therapie des mHSPC gezeigt werden?

1. CHAARTED
2. STAMPEDE-C
3. STAMPEDE-G
4. LATITUDE
5. Alle sind richtig

7. Welche Phase-III-Studie untersucht die Auswirkung der Kombinationstherapie ADT plus Apalutamid beim mHSPC?

1. SPARTAN
2. STAMPEDE
3. TITAN
4. ARCHES
5. ENZAMET

8. Was ist die am häufigsten berichtete unerwünschte Nebenwirkung von Apalutamid?

1. Krampfanfall
2. Fatigue
3. Fraktur
4. Hypertonie
5. Hautausschlag

9. Welche Therapie würden Sie dem Patienten mit einem sekundär metastasierten Low-Volume-HSPC nach der derzeitigen Studienlage am ehesten empfehlen?

1. ADT-Monotherapie
2. ADT + Enzalutamid
3. ADT + Apalutamid
4. ADT + Abirateron/Prednison
5. 2. und 3. sind richtig

10. Welche(s) dieser Medikamente verbesserte(n) in der Phase-III-Studie beim mHSPC die beiden koprimären Endpunkte: das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS)?

1. Apalutamid
2. Abirateron
3. Enzalutamid
4. 1. und 2. sind richtig
5. 1., 2. und 3. sind richtig

11. Ein 68-jähriger Patient wurde wegen eines lokalisierten PCa radikal prostatektomiert. Die Histologie ergab einen Gleason Score 9 PCa. Aufgrund eines biochemischen Rezidivs wurde er zwei Jahre später lokal bestrahlt. Fünf Jahre danach wurden CT und Szintigrafie aufgrund des PSA-Anstieges gemacht und in diesen zeigen sich multiple Lymphknotenmetastasen und 3 Knochenmetastasen. Es wurde die Therapie mit ADT begonnen. Welche zusätzliche Medikation würden Sie diesem Patienten bei derzeitiger Zulassungslage in Europa empfehlen?

1. Abirateron/Prednison
2. Docetaxel
3. Apalutamid
4. Enzalutamid
5. Alle oben Genannten sind richtig

12. Welches dieser Medikamente ist ein dreifacher Androgenrezeptor-Blocker?

1. Enzalutamid
2. Bicalutamid
3. Apalutamid
4. Torasemid
5. Flutamid

Einsendeinformation

66 % des Fragebogens müssen positiv absolviert werden.

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, damit Ihnen nach positiv absolvierter Fortbildung Ihre Teilnahmebestätigung zugeschickt werden kann. Im Falle eines nicht bestandenen Kurses werden Sie ebenfalls benachrichtigt.

Vorname

Name

E-Mail

ÖÄK-Nummer

Geburtsdatum

Unterschrift

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per Post, Scan oder Fax an:



vielgesundheit.at
Schottenfeldgasse 60/2/33
1070 Wien



+43 192 803 42



punkte@vielgesundheit.at

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Literaturstudium die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden kann.

Mit der Unterschrift stimmt der Einsender zu, dass persönliche Daten (Name, E-Mail-Adresse, ÖÄK-Nummer & Geburtsdatum) zum Zweck der DFP-Punktebuchung auf dem Fortbildungskonto der Firma teamworx mediamangement GmbH verarbeitet werden. Die ÖÄK-Nummer und die Fortbildungs-ID werden zum Zweck der Punkteanrechnung an die Akademie der Ärzte (Walchenstraße 11 / 23, 1020 Wien) weitergegeben.

Die Einwilligung kann jederzeit bei service@vielgesundheit.at widerrufen werden. Durch den Widerruf wird die Rechtmäßigkeit der bis dahin erfolgten Verarbeitung zur Punktebuchung nicht berührt.



ome-forum.com

Registrierte Webinar-Teilnehmer können sich die Webinare auch als archivierte Versionen on-demand ansehen



janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

These educational activities are organised and supported by Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson in EMEA

*Depending on country regulations

Registrieren Sie sich unter
www.ome-forum.com

Sehen Sie sich online unsere live ausgestrahlten, interaktiven Webinare an, die von Experten geleitet werden