

Enzalutamid beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)

Durch die Zugabe von Enzalutamid (XTANDI™) zur Testosteronsuppression (TS) wird das Gesamtüberleben (OS) bei Männern mit mHSPC verlängert, wie die Ergebnisse der ENZAMET-Studie, präsentiert am ASCO 2019, bestätigen.

Enzalutamid, ein potenter Androgenrezeptor-Inhibitor, zeigte in früheren Studien in Kombination mit TS bei Männern mit metastasiertem und *high risk* nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) einen klinischen Vorteil gegenüber TS alleine [1–3]. In der Europäischen Union ist Enzalutamid bereits für das gesamte CRPC-Krankheitskontinuum zugelassen [4], während die Indikationserweiterung beim *high risk* nicht metastasierten CRPC in der Schweiz noch ausstehend ist [5].

Die Ergebnisse der ARCHES-Studie zeigten erstmals, dass auch Männer mit Prostatakarzinom im metastasierten, hormonsensitiven Stadium von der Zugabe von Enzalutamid zur TS profitieren und der radiologische Progress verzögert wird [6].

Verbesserung im OS mit Enzalutamid beim mHSPC

Die ENZAMET-Studie bestätigt die Wirksamkeit von Enzalutamid beim mHSPC und berichtet erstmals über den klinischen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben: Dieser prospektiven Phase-III-Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass durch eine stärkere Hemmung des Androgenrezeptors durch Zugabe von Enzalutamid zur Testosteronsuppression das Gesamtüberleben beim mHSPC verlängert wird.

ENZAMET ist die erste Studie, welche ein Standard-Anti-Androgen als aktive Kontrolle einsetzt: Während Patienten im Kontrollarm der ARCHES-Studie nur TS erhielten, verglich die ENZAMET-Studie die Kombinationstherapie von Enzalutamid und TS mit einer nichtsteroidalen Standard-Anti-Androgentherapie (Bicalutamid, Nilutamid oder Flutamid) und TS. Zwei Zyklen Docetaxel vor

der Randomisierung waren zugelassen. Die mediane Nachbeobachtung betrug zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 34 Monate, 43 % der Patienten erhielten Docetaxel im Frühstadium, 61 % wiesen eine hohe Tumorbelastung und 27 % eine niedrige Tumorbelastung auf.

Die Zwischenanalyse ergab, dass die Sterblichkeitsrate mit Enzalutamid um 33 % gesenkt wurde (Hazard Ratio [HR]=0,67; $p=0,002$). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben lag für den Enzalutamid-Arm bei 80 % und für den Kontrollarm bei 72 %.

Enzalutamid verzögert den klinischen Progress

Die Analysen der sekundären Endpunkte ergaben, dass Enzalutamid die Rate der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom um 61 % reduzierte (HR=0,39; $p<0,001$). Gemessen wurde dies an einem steigenden PSA, dem klinischen Verlauf oder Tod.

Kein OS-Vorteil durch Docetaxel vor der Randomisierung

Bemerkenswerterweise wiesen 71 % der 503 Patienten, die für Docetaxel im Frühstadium ausgewählt wurden, eine hohe Tumorlast auf, und Enzalutamid verringerte die Progressionsrate um 52 % (HR=0,48; 95 % KI: 0,37–0,62). Bei der ersten Zwischenanalyse war jedoch kein klinisch relevanter Einfluss auf das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe erkennbar. Von den 622 Patienten, die kein Docetaxel erhielten, hatten 37 % eine hohe Tumorlast und Enzalutamid führte zu einer um 66 % verringerten Progressionsrate (HR=0,34; 95 % KI: 0,26–0,44), was mit einer Abnahme der Sterblichkeitsrate von 47 % (HR=0,53; 95 % KI: 0,37–0,75) verbunden war.

Mehr Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden in der Enzalutamid-Gruppe beobachtet ($n=33/201$ Patienten=16 % mit Enzalutamid vs. $n=14/356$ Patienten=4 % im Vergleichsarm). Zusätzlich trat in Kombination mit Chemotherapie mehr Docetaxel-bedingte Toxizität auf.

Die Kombinationstherapie aus Enzalutamid und TS beim mHSPC verlängert das Gesamtüberleben signifikant und schiebt eine Progression der Erkrankung nach hinten, verglichen mit einer nichtsteroidalen Standard-Anti-Androgentherapie. Patienten, welche vor der Randomisierung auch Docetaxel erhielten, haben keinen OS-Vorteil, jedoch kann der klinische Progress hinausgezögert werden. Patienten mit hoher und niedrigerer Tumorlast profitieren gleichermaßen [7].

Autorin: Stefanie Wurm, PhD

Literatur

1. Beer TM et al (2014) N Engl J Med 371:424–433
2. Beer TM et al (2017) N Engl J Med 71:151–154
3. Hussain M et al (2018) N Engl J Med 378:2465–2474
4. XTANDI™ Fachinformation, Stand: 10/2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf; Zugriff 07/19
5. XTANDI™ Fachinformation, Stand: 04/2018; <https://compendium.ch/mpro/mnr/24969/html/de?Platform=Desktop>; Zugriff 07/19
6. Armstrong AJ et al (2019) Journal of Clinical Oncology 37(7):687–687
7. Davis ID et al (2019) N Engl J Med 381:121–131

Urol. Prax. 2019 · 21:121
<https://doi.org/10.1007/s41973-019-00070-1>

© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2019