

Enzalutamid beim metastasierten Prostatakarzinom vor Chemotherapie (Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy)

Autoren: Beer T.M. et al., New England Journal of Medicine 06/2014

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Derya Tilki

Hintergrund

Enzalutamid ist ein oraler Androgenrezeptorinhibitor, der das Überleben verlängert bei metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten, bei denen ein Progress des Prostatakarzinoms nach Chemotherapie aufgetreten ist. Neue Therapieoptionen sind notwendig für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die keine Chemotherapie erhalten haben, bei denen ein Krankheitsprozess trotz antiandrogener Therapie zu verzeichnen ist.

Methoden

In dieser Doppelblind-Phase-3-Studie wurden 1717 Patienten randomisiert, Enzalutamid (Dosis 160 mg) oder Placebo 1 x täglich zu erhalten. Die primären Endpunkte waren ein radiologisches progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben.

Ergebnisse

Die Studie wurde nach einer planmäßigen Interimsanalyse zum Zeitpunkt nach 540 Todesfällen aufgrund der Beobachtung eines deutlichen Benefits zugunsten der aktiven Behandlung gestoppt. Das radiologische progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten lag bei 65% für Enzalutamid im Vergleich zu 14 % bei Patienten, die Placebo bekommen haben (81 % Risikoreduktion; Hazard Ratio in der Enzalutamid-Gruppe: 0.19; 95 % CI: 0.15 - 0.23; $P < 0.001$). Insgesamt waren 626 Patienten (72%) in der Enzalutamid-Gruppe am Leben zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff (29% Reduktion des Sterberisikos; Hazard Ratio: 0.71; 95% CI: 0.60 - 0.84; $P < 0.001$). Der Vorteil in der Enzalutamid-Gruppe wurde für alle sekundären Endpunkte gezeigt, inklusive der Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie (Hazard Ratio: 0.35), der Zeit bis zu dem ersten skelett-assoziierten Ereignis (Hazard Ratio: 0.72), einem kompletten oder partiellen Weichgewebeansprechen (59% vs. 5%), der Zeit bis zur PSA-Progression (Hazard Ratio: 0.17) und der Rate einer Reduktion des PSA von mindestens 50% (78% vs. 3%) ($P < 0.001$ für alle Vergleiche). Fatigue und Hypertonus waren die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Enzalutamid-Behandlung assoziiert waren.

Schlussfolgerung

Enzalutamid senkt das Risiko eines radiologischen Progresses und das Versterberisiko und verzögert die Initiierung einer Chemotherapie bei Männern mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom. (Studie finanziert durch Medivation und Astellas Pharma; Preval ClinicalTrials.gov Nummer NCT01212991)

Kommentar

Nachdem für Arbiraterone, einen Hemmer der Androgenbiosynthese, im Dezember 2012 eine Verzögerung der metastatischen Progression sowie eine Verbesserung des Überlebens für chemo-naive Patienten mit kastrationsresistenter, metastasierter Erkrankung gezeigt werden konnte, konnte ein signifikanter Vorteil in gleicher Indikation auch für Enzalutamid demonstriert werden. Somit gibt es ein weiteres Medikament, mit dem der Zeitpunkt des Beginns einer Chemotherapie nach hinten verschoben werden kann.

Enzalutamid (vorher als MDV3100 bekannt) ist ein Androgenrezeptorinhibitor, der kompetitiv an die Ligand-bindende Domäne des Androgenrezeptors bindet und die Androgenrezeptor-Translokation in den Nukleus, die Rekrutierung von Androgenrezeptor-Kofaktoren sowie die Androgenrezeptor Bindung an DNA inhibiert. Enzalutamid wurde von der Firma Medivation entwickelt und wird von Astellas Pharma sowie Medivation global vertrieben.

Es zeigte sich in einer Phase I-II-Studie (Scher HI et al., Lancet 2010), dass Enzalutamid eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom hat, mit Daten, die auf einen größeren Vorteil bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie hindeuteten.

In einer vorhergegangenen Phase III-Studie zeigte sich ein Nutzen von Enzalutamid bei metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten, die einen Krankheitsprogress nach Docetaxel basierter Chemotherapie hatten (Scher HI et al. NEJM 2008; AFFIRM-Studie).

In dieser prospektiv randomisierten Doppelblindstudie gegen Placebo konnte nun eindrucksvoll gezeigt werden, dass diese Substanz auch vor einer Chemotherapie von Nutzen für den Patienten ist (PREVAIL-Studie). Die Interimsergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien- und Gesamtüberleben zugunsten der Enzalutamid-Gruppe, so dass der Entschluss getroffen wurde, die Gabe von Enzalutamid für alle Teilnehmer zu ermöglichen (cross over in den Enzalutamid-Arm). Wesentliche Vorteile für Enzalutamid versus Placebo in dieser Studie sind nochmals aufgeführt:

- Radiologisches Progressionsfreies Überleben:
 - Reduktion des Risikos einer radiologischen Progression oder des Versterbens um 81% (Hazard Ratio in der Enzalutamid-Gruppe, 0.19; 95% CI: 0.15 - 0.23; P<0.001). Weniger Patienten hatten in der Enzalutamid-Gruppe einen radiologischen Progress oder sind verstorben im Vergleich zur Placebo-Gruppe (118 von 832 Patienten [14 %] vs. 321 von 801 Patienten [40 %]).
 - Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht und betrug 3,9 Monate in der Placebo-Gruppe.
- Gesamtüberleben:
 - Weniger Todesfälle waren insgesamt zu verzeichnen in der Enzalutamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (241 von 872 Patienten [28 %] vs. 299 von 845 Patienten [35 %]).
 - Reduktion des Versterberisikos im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 29% (Hazard Ratio 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.84; P<0.001).
 - Das mediane Gesamtüberleben betrug 32,4 Monate in der Enzalutamidgruppe vs. 30,2 Monate in der Placebo-Gruppe.
- Mediane Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie in der Enzalutamid-Gruppe vs. der Placebo-Gruppe: 28 Monate vs. 10,8 Monate.
- Medianer Zeitpunkt bis zur PSA-Progression: 11,2 vs. 2,8 Monate.
- Mediane Zeit bis zum ersten skelett-assoziierten Ereignis: 31,1 Monate vs. 31,3 Monate.

Die Nebenwirkungsrate in der Enzalutamid-Gruppe betrug 97 % im Vergleich zu einer Nebenwirkungsrate von 93 % in der Placebo-Gruppe; Grad ≥ 3 Ereignisse lagen bei 43 % vs. 37 %. Die hohe Rate an Nebenwirkungen auch in der Placebo-Gruppe lässt darauf schließen, dass diese weitestgehend auf die metastasierte Grunderkrankung zurückzuführen sind. Bei insgesamt guter Verträglichkeit wurden als häufigste Nebenwirkungen Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen sowie Muskel- und Kopfschmerzen beschrieben. Die Anzahl der Krampfanfälle in der Enzalutamid- und Placebogruppe unterschied sich in der vorliegenden Studie nicht mit jeweils 1 Krampfanfall in beiden Gruppen. In der vorangegangenen AFFIRM-Studie waren bei 5 der 800 Patienten im Enzalutamid-Arm Krampfanfälle aufgetreten (0,6 %) (Scher HI et al. NEJM 2008). Die mediane Reportperiode für Nebenwirkungen betrug in der Enzalutamid-Gruppe 17,1 Monate vs. 5,4 Monate in der Placebo-Gruppe, was die längere Einnahme von Enzalutamid durch die Patienten widerspiegelt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend steht mit Enzalutamid nach Abiraterone jetzt ein weiteres Medikament in der Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms vor Chemotherapie zur Verfügung. Enzalutamid wird kontinuierlich oral in einer Dosis von 160 mg/d eingenommen. Sowohl für Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die progredient unter Chemotherapie waren (AFFIRM-Studie) als auch für Chemotherapie-naive Männer (PREVAIL-Studie) konnte im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden. Derzeit besteht die Zulassung für Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die Zulassung für die Chemotherapie-naive Situation wird für Ende 2014 erwartet.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefonnummer: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315
Faxnummer: +49 (0)40 7410-51323
E-Mail: info@martini-klinik.de
www.martini-klinik.de