

Literatur des Monats Juli 2019 zum kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom

Signifikante Ergebnisse der ENZAMET- und der TITAN-Studie

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

[Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer \(ENZAMET Studie\)](#)

Autoren: Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Ve-ra-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators

The New England Journal of Medicine 2019 Jul 11;381(2):121-131

[Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer \(TITAN-Studie\)](#)

Autoren: Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merse-burger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators

The New England Journal of Medicine 2019 Jul 4;381(1):13-24

ENZAMET-Studie – Hintergrund

Enzalutamid, ein Androgenrezeptorhemmer verlängert das Leben bei Männern mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom. Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid in Kombination mit Androgensuppression mit oder ohne früher Chemotherapie auch das Überleben bei metastasierten, hormonnaiven Prostatakarzinom-Patienten verlängert.

ENZAMET-Studie – Methoden

In dieser Open Label-randomisierten Phase 3-Studie wurden Patienten randomisiert in zwei Gruppen, die entweder Androgendeprivation plus Open Label Enzalutamid oder ein Standard nicht-steroidales Antiandrogen (Standard Care Gruppe) bekamen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben durch PSA-Progression sowie klinisches progressionsfreies Überleben und das Eintreten von Nebenwirkungen.

ENZAMET-Studie – Ergebnisse

Insgesamt wurden 1.125 Männer randomisiert. Das mediane Follow-Up betrug 34 Monate. In der Enzalutamid-Gruppe wurden 102 Todesfälle und in der Standard-Care-Gruppe 143 Todesfälle registriert (hazard ratio 0,69; 95 % Konfidenzintervall, 0,52 bis 0,86; $P = 0,002$).

Die Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens nach 3 Jahren betrug 80 % (basierend auf 94 Fällen in der Enzalutamid-Gruppe) und 72 % (basierend auf 130 Fällen in der Standard-Care-Gruppe). Bessere Ergebnisse in der Enzalutamid-Gruppe wurden ebenfalls gesehen im PSA-progressionsfreien Überleben (174 bzw. 333 Fälle, hazard ratio 0,39, $P < 0,001$) und im klinisch progressionsfreien Überleben (167 und 320 Fälle, hazard ratio 0,4 $P < 0,001$).

Therapieunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen wurden häufiger in der Enzalutamid-Gruppe als in der Standard-Care-Gruppe gesehen (33 Fälle beziehungsweise 14 Fälle) Fatigue wurde häufiger in der Enzalutamid-Gruppe gesehen, Krämpfe wurden bei 7 Patienten in der Enzalutamid-Gruppe registriert (1 %) und nicht in der Standard-Care-Gruppe.

ENZAMET-Studie – Zusammenfassung

Enzalutamid zeigte sich signifikant assoziiert mit einem längerem progressionsfreien und Gesamtüberleben im Vergleich zur Standard-Gruppe bei Männern mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom unter Androgendeprivationstherapie. Die Enzalutamid-Gruppe hatte eine höhere Inzidenz von Krampfanfällen und anderen toxischen Effekten, insbesondere bei Patienten, welche zusätzlich mit früher Docetaxel-Chemotherapie behandelt wurden.

TITAN-Studie – Hintergrund

Apalutamid ist ein Hemmer der Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors. Ob die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur Androgendeprivationstherapie das radiographische progressionsfreie und Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe mit kastrationssensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom verbessert, ist unklar. In dieser Doppelblind-Phase 3-Studie wurden Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgeteilt in eine Gruppe, welche Apalutamid (240 mg pro Tag) oder Placebo, jeweils in Kombination mit ADT, erhielten. Vorherige Therapie für das lokalisierte Prostatakarzinom und vorherige Docetaxel-Therapien waren erlaubt. Die primären Endpunkte waren radiographisch progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

TITAN-Studie – Ergebnisse

Insgesamt wurden 525 Patienten eingeteilt, entweder in Apalutamid + ADT und 527 in Placebo + ADT. Das mediane Alter war 68 Jahre. 16,4 % der Patienten hatten vorab eine radikale Prostatektomie oder eine Strahlentherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom und 10,7 % hatten eine vorangegangene Docetaxel-Chemotherapie erhalten. 62,7 % hatten ein *high-volume* Stadium und 37,3 % *low-volume* Stadium. In der ersten Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 22,7 Monaten lag der Prozentsatz von Patienten mit radiographischem progressionsfreiem Überleben nach 24 Monaten bei 68,2 % in der Apalutamid-Gruppe und 47,5 % in der Placebo-Gruppe (hazard ratio für radiographische Progression oder Tod 0,48, 95 % Konfidenzintervall, 0,39 - 0,60 $P < 0,001$). Das Gesamtüberleben war auch verlängert in der Apalutamid-Gruppe im Vergleich zur

Placebo-Gruppe (82,4 % vs. 73 %, hazard ratio 0,67: 95 % CI, 0,51 – 0,89; P < 0,005). Die Häufigkeit von Grad 3- oder 4-Toxizität war 42,2 % in der Apalutamid-Gruppe und 40,8 % in der Placebo-Gruppe. Hautausschlag wurde häufiger in der Apalutamid-Gruppe gesehen.

TITAN-Studie – Zusammenfassung

In dieser Studie, bei der Patienten mit kastrationssensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden, verlängerte Apalutamid signifikant das Gesamt- und radiographisch progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Das Nebenwirkungsprofil zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Kommentar zu beiden Studien

Aus gegebenem Anlass haben wir gleich zwei Paper in unserer aktuellen „Literatur des Monats“ ausgewählt, welche die Daten der dieses Jahr auf dem ASCO in Chicago vorgestellten ENZAMET- sowie die TITAN-Studien zusammenfassen. Beide Studien haben ein ähnliches Design und die positiven Ergebnisse beider Arbeiten werden in Zukunft das Therapiespektrum des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms erweitern.

Vor vier Jahren, im August 2015 haben wir die Daten der CHARTED-Studie vorgestellt, die mit ihren bahnbrechenden Ergebnissen zum Einsatz der frühen Docetaxel-Chemotherapie einen Paradigmenwechsel beim primär metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeleitet hat. Zwei Jahre später folgten die Daten der LATITUDE-Studie zum frühzeitigen Einsatz von Abirateron p.o. in Kombination mit 5 mg Prednison in gleicher Indikation, ebenfalls mit Nachweis eines signifikanten Überlebensvorteils zugunsten der Kombination aus ADT und Abirateron/Prednison. Seitdem empfehlen nationale wie internationale Guidelines den frühen Einsatz von Docetaxel oder Abirateron/ Prednison zusätzlich zur ADT bei Patienten mit einem hormonsensitiven (oder -naiven) metastasierten Prostatakarzinom.

Die Einführung in die Praxis jedoch brachte folgende Schwierigkeiten mit sich: Zum einen fehlen eindeutige Entscheidungskriterien bezüglich der Wahl (Abi vs. Doce) der frühen Therapieerweiterung, da beide Substanzen in erfahrener uro-onkologischer Hand eingesetzt gut vertragen werden und mit vergleichbar gutem onkologischen Nutzen einhergehen. Des Weiteren ist der Einsatz der frühen Chemotherapie bei Patienten mit einem sog. *low-volume* Stadium (< 4 Knochenmetastasen, keine viszerale Metastasen) aufgrund mangelnder Evidenz nicht unumstritten. Abirateron wiederum wurde zunächst in der zulassungsrelevanten LATITUDE-Studie bei sog. *high-risk* Karzinomen eingesetzt (mind. 3 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, Gleason > = 8, mind. 2 Kriterien erfüllt). Formal müssen für die Kostenübernahme die genannten Kriterien erfüllt sein. Zudem wurden in der CHARTED-Studie und LATITUDE-Studie überwiegend Patienten mit einer *de novo* Metastasierung behandelt. Patienten bei denen wiederum zunächst ein lokalisiertes Tumorstadium bestand und die im Rezidivfall nach Radiatio oder Prostatektomie schließlich metastasierten, waren in beiden Studien nicht repräsentiert bzw. unterrepräsentiert. Die Wirksamkeit der frühen Kombinationstherapien ist hier also ungewiss. Und schließlich wurden beide Kombinationstherapien gegen ADT alleine getestet und bis zum Progress keine weitere Therapie gestartet. Die Frage nach einer Triple-Therapie (z.B. ADT+Doce+Abi) wurde bisher nicht untersucht.

Mit dem frühen Einsatz der Androgenrezeptorblocker der neueren Generation Enzalutamid (ENZAMET) und Apalutamid (TITAN) beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom

erweitert sich das Therapiespektrum und dehnt seine Indikation auf sog. *all-incommers* aus, denn in beiden Studien wurden low- und high-volume Konstellationen (48 % und 52 % in ENZAMET, 38 % und 62 % in TITAN) eingeschlossen und in einer vorab geplante Subgruppenanalyse kalkuliert. Ferner waren alle Gleason-Scores repräsentiert und auch der Anteil an Patienten mit Vortherapie (Prostatektomie oder Radiatio) lag im relevanten Bereich (ca. 42% bzw. 17%). Für alle genannten Subgruppen könnte sowohl im Gesamtüberleben als auch im progressionsfreien Überleben ein Vorteil im frühen Behandlungsarm mit Enzalutamid oder Apalutamid gesehen werden.

Besonders Interessant ist die Betrachtung der zusätzlichen Docetaxel-Gabe in der hormonsensitiven Situation, die in beiden Studien erlaubt war. In beiden Studien lag vorab eine abgeschlossene frühe Docetaxel-Gabe vor (17 % bzw. 11 %), die Prüfpräparate bzw. Placebo wurden dann sequentiell dazu gegeben. In der ENZAMET-Studie durften die Patienten maximal zwei Gaben Docetaxel vor Beginn der Enzalutamid-Therapie erhalten haben, dann erfolgte im Gegensatz zur TITAN-Studie die parallele Gabe. Somit bekamen 45 % der Patienten begleitend eine Docetaxel Chemotherapie (Kombination) im Sinne einer Triple-Therapie. Nach Adjustierung gegen Risikokriterien zeigte sich der Effekt der frühen Enzalutamid-Gabe bei gleichzeitiger Chemotherapie herabgesetzt, bei Zunahme der Toxizität. Zwar ergeben sich bei der Betrachtung von Subgruppen aus statistischer Sicht Limitationen, dennoch kann nach jetzigem Stand eine Dreifachtherapie in der hormonsensitiven, metastasierten Situation nicht empfohlen werden.

Bezüglich der Toxizität wurden beide Medikamente gut vertragen, die Rate der Grade 3/4 Nebenwirkungen unter Apalutamid im Vergleich zu Placebo lag bei 42,2 % vs. 40,8 %. Apalutamid Patienten zeigten mit 6,3 % gehäuft \geq Grad 3 Hautausschlag. Die in der SPARTAN-Studie (MOCRPC) gesehenen Stürze und Frakturneigung traten hier seltener in Erscheinung. Enzalutamid zeigte wiederum zentralnervöse Begleiterscheinungen wie Fatigue (Grade \geq 3: 6 %) und Patienten mit gleichzeitiger Docetaxel-Gabe müssen mit vermehrten Nebenwirkungen rechnen, insbesondere mit einer erhöhten Rate an peripherer Neuropathie.

Zusammenfassend bleiben die frühe Gabe von Docetaxel und Abirateron/ Prednison gut verträgliche und sehr effiziente Therapieoptionen beim *de novo* metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom, insbesondere beim Vorliegen einer *high-volume* oder *high risk* Konstellation. Für die sog. *all-incommers*, also auch lokal vorbehandelte Patienten, unabhängig von Gleason-Score und Krankheitsvolumen werden mit Enzalutamid und Apalutamid weitere Therapiemöglichkeiten in gleicher Indikation zur Verfügung stehen. Wie sich die frühe Gabe neuer Androgenrezeptorblocker auf die weitere Therapiesequenz beim kastrationsresistenten Tumor auswirkt, bleibt unklar. Die Dreifachtherapie sollte derzeit nicht angewendet werden, hier laufen ausreichend gepowerte Studien (ARASENS, PEACE1), welche Nutzen und Risiken einer Dreifach-Therapie gegenüber einer frühen Docetaxel/ADT-Therapie überprüfen.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof Dr. Thomas Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)