

## ASCO-Update zu Enzalutamid (Xtandi™):

### Ergebnisse zur Sicherheit des Enzalutamid Expanded Access Program

**Enzalutamid ist ein oraler Androgenrezeptor-Inhibitor, welcher auf multiple Schritte im Androgenrezeptor-Signalweg gerichtet ist. Nach dem erfolgreichen Abschluss der Phase 3-Studie AFFIRM (1) beschlossen FDA und Health Canada eine Fortsetzung der Behandlung im „Enzalutamid Expanded Access Program“ (EAP), damit Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden, auch weiterhin Zugang zu Enzalutamid hatten, bevor eine definitive Zulassung von Enzalutamid in den USA und Kanada verfügbar war. Daneben sollten die Sicherheitsdaten dieser EAP-Population die Daten aus AFFIRM, welche strengere Einschlusskriterien hatte, komplementieren.**

In der vorgestellten Open-Label-Einzelarm-Studie (2) wurden die im Rahmen des EAP erhobenen Resultate zu Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten untersucht, die an einem progressiven mCRPC unter Docetaxel-Behandlung litten und für die keine vergleichbare oder befriedigende alternative Therapie entsprechend der Beurteilung des Untersuchers vorhanden war.

507 Patienten mit mCRPC wurden an 54 verschiedenen Standorten behandelt. Die Patienten erhielten Enzalutamid 160mg/d bis zur Krankheitsprogression oder einem unerträglichen, unerwünschten Ereignis (AE) oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit. AEs, schwerwiegende AEs (SAEs), Vitalzeichen und Labormessungen wurden am Tag 1 und nach den Wochen 4 und 12 bewertet und danach alle 12 Wochen. SAEs, inklusive Tod, wurden ab schriftlicher Einwilligung des Patienten bis zur letzten Studienvisite gesammelt. Wirksamkeitsdaten wurden

keine gesammelt. Sämtliche Patienten, die wenigstens eine Dosis Enzalutamid erhielten, wurden bezüglich Sicherheit untersucht.

#### Sicherheitsdaten der Zulassungsstudie (AFFIRM) bestätigt

Das mediane Patientenalter betrug 71 Jahre (Bereich 43 bis 97). Baseline ECOG Performance Status war 0 in 27,8%, 1 in 56,1% und 2 in 15,9% der Patienten. Vorherige Behandlungen für Prostatakrebs umfassten Abiraterone (76,1%) und Cabazitaxel (28,6%); 24,9% der Patienten erhielten vorher sowohl Abiraterone als auch Cabazitaxel. Die mediane Enzalutamid-Behandlungsdauer in der Studie betrug 2,6 Monate (Bereich 0,03–9,07). Die Daten nach Übergang zu kommerziellen Medikamenten wurden nicht mehr erhoben. Häufige AEs ( $\geq 10\%$ ) umfassten Müdigkeit (39,1%), Übelkeit (22,7%), Anorexie (14,8%), Anämie

(11,8%), periphere Ödeme (11,4%), Rückenschmerzen (10,3%), Erbrechen (10,3%) und Arthralgie (10,1%). SAEs, die von  $> 1\%$  der Patienten berichtet wurden, umfassten Fortschreiten der Krankheit (7,9%), Lungenentzündung (2,0%), Asthenie (1,8%), Anämie (1,6%) und Rückenschmerzen (1,4%). Medikamenten bedingte AEs, die zu dauerhaftem Abbruch führten, traten bei 3,7% der Patienten auf.  $\geq$ Grad 3 Medikamenten bedingte AEs wurden von 14,2% der Patienten berichtet, und Medikamenten bedingte AEs, die zum Tod führten, traten bei 4 Patienten auf. Dies waren 1 Apoplexie, 2 Herzinfarkte und ein nicht weiter spezifizierter Todesfall. Ein Krampfanfall wurde von 4 (0,8%) Patienten, von denen 2 Hirnmetastasen und 1 temporale Enzephalomalazie hatten, berichtet.

#### Fazit

In dieser EAP-Patientenpopulation mit progressivem mCRPC, die zuvor Docetaxel erhalten hatte, wurde Enzalutamid gut vertragen. Das Sicherheitsprofil stimmte mit den Beobachtungen in der AFFIRM-Studie überein. Die mediane Behandlungsdauer war kürzer als in AFFIRM (2,6 vs. 8,3 mo); die Dauer einer nachfolgenden Behandlung mit einem kommerziellen Medikament wurde nicht erhoben.

Primäranalyse einer Open-Label, Einzelarm Phase 2 Studie (3)

### Enzalutamid-Monotherapie bei Hormon-naivem Prostatakarzinom

**Androgendeprivationstherapie (ADT) ist die derzeitige Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Prostatakrebs (4). ADT resultiert in einer ausgeprägten Suppression der Testosteronspiegel und geht mit Libidoverlust sowie metabolisch ungünstigen Wirkungen einher. Im Gegensatz dazu inhibieren nicht steroidale Antiandrogene den Androgenrezeptor ohne Senkung der Testosteronwerte. Die EU Guidelines unterstützen die Monotherapie mit dem nicht steroidalen Antiandrogen Bicalutamid als Alternative zur ADT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (4, 5).**

Präklinische Studien differenzieren Enzalutamid von nicht steroidalen Antiandrogenen inklusive Bicalutamid durch seine höhere Affinität für den Androgenrezeptor. Enzalutamid hemmt die Translokation des Androgenrezeptor-Liganden-Komplex in den Zellkern und reduziert die Bin-

dung an die DNA und die Rekrutierung von Kofaktoren für die Transkription. Frühe klinische Studien mit Enzalutamid zeigten bei mCRPC Patienten eine signifikante Antitumoraktivität un-besehen vom Chemotherapie-Status (6). Diese Befunde rechtfertigen eine Untersuchung von

Enzalutamid bei Männern mit frühen Krankheitsstadien ohne vorherige Hormonbehandlung und seiner Wirkung als Monotherapie ohne Kastrationswirkung und ihrer Nebenwirkungen. Dies wurde in einer Open-Label, Einzelarm Phase 2 Studie von Enzalutamid als Monotherapie bei Hormon-naivem Prostatakarzinom untersucht. Die Studie wird an 12 europäischen Stellen durchgeführt und ist noch im Gange. Männer im Alter über 18 Jahre mit Hormon-sensitivem Prostatakarzinom, für die eine Hormontherapie indiziert war und die beim Screening einen Non-Kastration-Testosteronspiegel und einen PSA-Wert von 2ng/ml oder höher und einen ECOG

Score von 0 hatten, erhielten 160mg Enzalutamid pro Tag. Das primäre Outcome war der Anteil von Patienten mit einem PSA-Abfall von 80% oder höher in Woche 25. Alle Analysen schlossen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten, ein.

Insgesamt wurden 67 Patienten in die Studie eingeschlossen. 62 Patienten (92.5% 86.2–98.8) wiesen einen Abfall von PSA von 80% oder mehr in Woche 25 auf. Die häufigste behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen bis zur 25. Woche waren Gynäkomastie

(n=24), Müdigkeit (n=23), Schmerzen der Brustwarzen (n=13) und Hitzewallungen (n=12), die alle von milder bis moderater Schwere waren. Neun Patienten hatten ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad 3 oder mehr, wobei sich die meisten Vorkommnisse in je einem Patienten ereigneten mit Ausnahme einer Pneumonie (Grad 3 bei 2 Patienten) und Hypertonie (Grad 3 bei 4 Patienten). Fünf Patienten berichteten über schwere unerwünschte Ereignisse, von denen aber keines als mit der Behandlung assoziiert beurteilt wurde.

**Fazit**

Die Resultate deuten darauf hin, dass eine Enzalutamid Monotherapie bei Männern mit Hormon-naivem Prostatakarzinom verschiedenen Schweregrades eine Krankheitsunterdrückung bewirkt und generell gut vertragen wird. Diese Befunde liefern eine Begründung für eine weitere Untersuchung des klinischen Ansprechens und des Outcomes mit Enzalutamid bei nicht kastrierten Männern mit Prostatakarzinom. Derzeit liegt keine entsprechende Zulassung vor. \*www.swissmedinfo.ch

Metastatisches kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Resultate der primären und sekundären Endpunkte und Lebensqualitätsdaten in der PREVAIL Studie (7)

**Enzalutamid verbessert das Gesamtüberleben von Männern mit metastatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die eine vorgängige Therapie mit Docetaxel erhalten hatten (1). In der PREVAIL Studie wurde nun untersucht, ob Enzalutamid das Gesamtüberleben (OS) und das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) bei Männern mit mCRPC, die trotz Androgendeprivationstherapie progredient waren, verlängert.**

Diese randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multinationale Studie schloss asymptomatische Patienten oder solche mit milden Symptomen ein, die 1:1 zu Enzalutamid 160 mg/Tag oder Placebo randomisiert wurden. OS und rPFS waren die primären Endpunkte und wurden in der Intention To Treat Population untersucht. Die präspezifizierten sekundären und exploratorischen Endpunkte sind in Tabelle 1 enthalten.

872 Männer wurden zu Enzalutamid randomisiert, 845 zu Placebo. Die mediane Behandlungsdauer betrug 16.6 und 4.6 Monate. Basierend auf einer geplanten Interimsanalyse

bei 540 Todesfällen empfahl das Data Monitoring Committee, die Studie anzuhalten und Placebo-Patienten zu Enzalutamid zu übertragen. Die Wirksamkeitsdaten sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

**Unerwünschte Nebenwirkungen**

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren im Enzalutamid-Arm gegenüber dem Placebo-Arm Müdigkeit (36% vs. 26%), Rückenschmerz (27% vs. 22%), Verstopfung (22% vs. 17%) und Arthralgie (20% vs. 16%). Krämpfe wurden bei je einem Patienten in jedem Behandlungsarm gemeldet (<1%).

**Fazit**

Bei Männern mit mCRPC, welche unter der Behandlung mit einer Androgendeprivationstherapie progredient waren, verbesserte Enzalutamid OS und rPFS signifikant sowie sekundäre Messungen des Krankheitsansprechens und der Progression bei einem günstigen Sicherheitsprofil. Aktuell ist Xtandi™ nicht für diese Anwendung zugelassen. \*www.swissmedinfo.ch

**Literatur:**

1. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15
2. Joshua AM et al Safety results of the enzalutamide expanded access program in the United States and Canada for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel. J Clin Oncol 2014; 32:5s (suppl; abstract 5051)
3. Tombal BF et al. Enzalutamide monotherapy :One year extended follow-up of a phase 2 study in hormone-naive prostate cancer patients. J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl;abstract 5068)
4. Mottet N et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem: European Association of Urology, 2014. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_I.R.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_I.R.pdf) (April 2014)
5. Iversen P et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years follow-up. J Urol 2000;164:1579-82
6. Scher HI et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet 2010;375: 1437-46
7. Beer TM et al Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-433. Epub 2014 Jun 1.

Primäre Endpunkte	Enzalutamid	Placebo	HR (95% KI)	p-Wert
OS median (Monate)	32.4 (31.5, NYR)	30.2 (28, NYR)	0.71 (0.60,0.84)	<0.001
rPFS median (Monate)	NYR (13.6, NYR)	3.9 (3.7,5.4)	0.19 (0.15,0.23)	<0.001
Andere Wirksamkeitsendpunkte				
Mediane Zeit bis zur Initiierung der zytotoxischen Chemotherapie (Monate)	28.0	10.8	0.35 (0.30,0.40)	<0.001
Mediane Zeit bis zum ersten skeletbezogenen Ereignis (Monate)	31.1	31.3	0.72 (0.61,0.84)	<0.001
Mediane Zeit bis zur PSA Progression (Monate)	11.2	2.8	0.17 (0.15,0.20)	<0.001
Mediane Zeit bis zur FACT-P Abnahme (Monate)	11.3	5.6	0.63 (0.54,0.72)	<0.001
Bestes objektives Ansprechen (CR+PR)	59%	5%		<0.001
PSA Abnahme gegenüber Baseline		Enzalutamid	Placebo	
≥50%		78%	3%	<0.001
≥90%		47%	1%	<0.001

Tab. 1: Wirksamkeitsresultate Enzalutamid vs. Placebo

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
**Redaktion:** Thomas Becker  
 Unterstützt von Astellas Pharma AG, Wallisellen  
 © Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach