

## Signifikant verlängertes Überleben und verbesserte Verträglichkeit

Bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom, welche nicht chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, bewirkt die Therapie mit Enzalutamid eine signifikante Verzögerung der radiografischen Krankheitsprogression und des Bedarfs an Chemotherapie sowie eine länger anhaltende und stabilere Lebensqualität, das bei signifikant verlängertem Gesamtüberleben. Das ergab die plazebokontrollierte PREVAIL-Studie mit 1717 Patienten.

Bei den meisten Patienten, die aufgrund ihres fortgeschrittenen rezidierten Prostatakarzinoms eine Androgendeprivations-therapie erhalten, schreitet die Krankheit trotz effektiver Suppression des Serumtestosterons fort. Dieser Zustand, als kastrationsresistenter Prostatakarzinom (CRPC) bezeichnet, ist fast immer mit PSA-Anstiegen verbunden, was vermuten lässt, dass die Krankheit weiterhin durch Androgenrezeptorsignale gesteuert wird. Präklinische Studien geben eine klare Basis für neue Behandlungsmethoden durch weitere Suppression des Androgenrezeptorsignalweges.

Der orale Androgenrezeptorblocker Enzalutamid (Xtandi®) zeigt in Studien lebensverlängernde Wirkung bei CRPC nach erfolgter Chemotherapie und ist derzeit zugelassen in Kombination mit LHRH-Agonisten bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel-Therapie. Phase-I- und -II-Studien zeigen darüber hinaus eine vielversprechende Antitumoraktivität mit Hinweisen auf einen noch grösseren Nutzen bei CRPC-Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben.

### Randomisierung von 1717 Männern an 207 Orten weltweit

Die PREVAIL-Studie wurde als multinationale, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie konzipiert. Eingeschlossen wurden insgesamt 1717 Patienten mit histologisch und zytologisch bestätigtem Prostatakarzinom, dokumentierten Metastasen, PSA und Progression aufgrund radiografischer Befunde sowie mit Serumtestosteronspiegel von 1,73 nmol oder

weniger, trotz LHRH-Analoga-Therapie oder Orchiektomie.

Die Patienten benötigten eine weitere Antiandrogentherapie und hatten zuvor keine Chemotherapie, Ketoconazol oder Abirateronbehandlung erhalten. Die Männer hatten einen guten Allgemeinzustand (Performance-Status 0 bis 1) und waren entweder asymptomatisch oder hatten leichte Krankheitssymptome. Sie erhielten einmal täglich randomisiert entweder Enzalutamid (160 mg) oder Plazebo, und zwar bis zu inakzeptablen Nebenwirkungen oder bestätigter radiografischer Progression und Notwendigkeit der Chemotherapie. Die beiden primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben aufgrund radiografischer Befunde (rPFS) und das Gesamtüberleben.

### rPFS um 81% verlängert, Mortalitätsrisiko um 29% verringert

Zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse nach 540 eingetretenen Todesfällen zeigte sich der Nutzen des Studienmedikaments: Die Rate des radiografischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) nach 12 Monaten betrug 65% unter Enzalutamid gegenüber nur 14% unter Plazebo. Das entspricht einer Risikoreduktion von 81% (95%-KI: 0,15–0,23). Das mediane rPFS war in der Verumgruppe im Studienzeitraum nicht erreicht, während es in der Plazebogruppe 3,9 Monate betrug. Gesamthaft lebten 629 Patienten in der Verumgruppe (= 72%) verglichen mit 532 Patienten (= 63%) in der Plazebogruppe, und damit betrug die Verringerung des Mortalitätsrisikos 29% (95%-KI: 0,60–0,84). Der Nutzen des Studienmedikaments wurde ferner bei allen sekundären End-

punkten beobachtet, einschliesslich des Beginns der benötigten Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,35), der Zeit bis zum ersten Skelettereignis, der kompletten oder partiellen Response im Weichteilgewebe (59 vs. 5%), der Zeit bis zur PSA-Progression (HR: 0,17), der Rate des PSA-Abfalls um mindestens 50% (78 vs. 3%).

Fatigue und Hypertonie waren die häufigsten Nebenwirkungen des Prüfmedikaments.

Nach Sichtung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei der Interimsanalyse wurde den Patienten unter Plazebo gestattet, auf Enzalutamid umzusteigen. Eine aktualisierte Analyse zeigte, dass nach 18 Monaten 82% der Männer in der Verum- und 73% in der Plazebogruppe noch lebten. Das geschätzte mittlere Gesamtüberleben war unter Enzalutamid zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht (unter Plazebo betrug es 31 Monate).

### Folgerung: wirksam und wenig toxisch

Die Wirksamkeit der Enzalutamid-Therapie zeigte sich gegenüber dem Plazebo signifikant überlegen bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil. Die Autoren betonen, dass bei Patienten mit rezidiertem CRPC die Chemotherapie zwar nachweislich das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben verbessere, dass aber viele Patienten gar nicht für die Behandlung infrage kämen, vor allem aufgrund vorbestehender medizinischer Gründe und assoziierter toxischer Wirkungen.

Die Therapie mit Abiraterone, dessen günstiges Wirksamkeitsprofil kürzlich ebenfalls bei nicht chemotherapeutisch vorbehandeltem CRPC nachgewiesen wurde, verlangt die Zugabe von Prednison zur Verbesserung der Symptome des Kortisonmangels.

Daher bestehe Bedarf an einer wirksamen, passenden und wenig toxischen Behandlung bei CRPC-Patienten. ▲

Bärbel Hirrlé

Quelle:

Beer TM et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.