

## Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### Abirateron/Enzalutamid in der Sequenz

**Mit Spannung erwartet wurden die Ergebnisse aus der Sequenzstudie der British Columbia Cancer Agency (BCCA). In dieser Studie wurden nicht nur Abirateron und Enzalutamid in der Erstlinie direkt miteinander verglichen, sondern auch erstmals prospektiv das Ansprechen nach Umstellung bei Progress auf den jeweils anderen Wirkstoff über beide Therapielinien analysiert. Die Ergebnisse sprechen für die Sequenz «Abirateron, danach Enzalutamid» bei Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC.**

Bei Patienten mit mCRPC erfolgt heute in der Regel eine Sequenztherapie, um den Progress der Erkrankung möglichst lange hinauszuschieben. Bei Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC gab es bisher zum Einsatz der beiden modernen antihormonellen Wirkstoffe in der Erstlinientherapie keinen Head-to-Head-Vergleich. Beide Wirkstoffe hatten in ihrer jeweiligen Zulassungsstudie eine ähnliche Wirksamkeit erzielt.

#### BCCA: Erste prospektive Sequenzstudie mit Ergebnissen – Teil 2

Beim ASCO-Jahreskongress 2017 wurde bereits die Zwischenanalyse des ersten Teils der BCCA-Studie vorgestellt, die die vergleichbare Wirksamkeit für Abirateron (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) in der Erstlinientherapie bestätigte: Nach 12 Wochen war das PSA50-Ansprechen ( $\geq 50\%$  PSA-Abfall) unter Enzalutamid zwar höher (77% vs. 55%;  $p = 0,0012$ ), beim PSA-PFS bestand jedoch kein signifikanter Unterschied gegenüber Abirateron (14,9 vs. 10,2 Monate; HR: 0,83;  $p = 0,372$ ) (1).

Auf dem ASCO 2018 präsentierte Daniel Khalaf aus Vancouver (Kanada) nun die Ergebnisse des zweiten Teils der Sequenzstudie (2). Inkludiert waren 202 nicht oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, die randomisiert in der Erstlinie

- entweder Abirateron oder
  - Enzalutamid
- erhielten und nach PSA-Progress
- mit dem jeweiligen anderen Wirkstoff in der Zweitlinie

behandelt wurden. Die Baseline-Patienteneigenschaften waren zum Zeitpunkt

der Zweitlinientherapie ausgeglichen. Das mittlere Alter lag bei 75 Jahren.

Unter der Sequenz Abirateron und danach Enzalutamid (65 Patienten) wurde in der Zweitlinie eine signifikant höhere PSA50-Ansprechrates (Abfall  $\geq 50\%$ , primärer Endpunkt) erreicht als unter der umgekehrten Sequenz (31 vs. 4%;  $p < 0,001$ ). Der koprimäre Endpunkt, die mediane Zeit bis zum zweiten PSA-Progress (ab Beginn der Erstlinie), wurde bei Therapiestart mit Abirateron später erreicht als bei Beginn mit Enzalutamid (13,6 vs. 11,9 Monate;  $p = 0,106$ ). Ein signifikanter Unterschied bestand auch beim sekundären Endpunkt, der Zeit bis zum PSA-Progress in der Zweitlinie (2,7 vs. 1,3 Monate;  $p < 0,001$ ). Ferner zeigte sich eine trendmässige Überlegenheit in weiteren sekundären Endpunkten inklusive medianen Gesamtüberlebens (nicht erreicht vs. 24,3 Monate;  $p = 0,378$ ) und kombinierten PFS (13,6 vs. 10,0 Monate;  $p = 0,220$ ).

Somit dürfte Enzalutamid seine Wirksamkeit in der Zweitlinie besser erhalten als Abirateron, wodurch eine signifikant höhere PSA-Ansprechrates und eine längere Zeit bis zur Progression für Enzalutamid in der Zweitlinie resultierte im Vergleich zu Abirateron. Angemerkt sei noch, dass Abirateron immer in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon verabreicht wird, um den mineralokortikoidbedingten Nebenwirkungen vorzubeugen, wie Hypertonie, Hypokaliämie und Gewichtszunahme durch periphere Ödeme, die aus dem Wirkmechanismus des Androgenbiosynthesehemmers resultieren.

#### AQUARIUS: Unterschiede bezüglich Verträglichkeit

In der klinischen Praxis sind bei der Therapiewahl mögliche Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein relevanter Faktor, insbesondere in der Erstlinientherapie von mCRPC-Patienten, die häufig noch keine oder nur geringe krankheitsbedingte Symptome aufweisen. Abirateron und Enzalutamid gelten als vergleichbar wirksame und sehr gut verträgliche Erstlinienoptionen, mit allerdings einigen Unterschieden im Nebenwirkungsspektrum, die teilweise bei der Wahl zu berücksichtigen sind.

Vor diesem Hintergrund präsentierte Antoine Thiery-Vuillemin aus Besançon (Frankreich) die 6-Monate-Analyse der AQUARIUS-Studie (3). In dieser zweiarmligen, nicht randomisierten Phase-IV-Studie aus dem Behandlungsalltag wurden prospektiv Patient Reported Outcomes (PRO) während der Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid untersucht. Insgesamt waren 211 Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten eingeschlossen, von denen

- 105 mit Abirateron und
  - 106 mit Enzalutamid
- behandelt wurden. Hinsichtlich Fatigue und Kognition zeigte sich, dass es bei weniger Patienten während der Therapie mit Abirateron zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue und der kognitiven Störungen kam im Vergleich zu Enzalutamid. Für die Bewertung der Kognition wurde der standardisierte Fragebogen FACT-COG (Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive) herangezogen und für die Fatigue der Brief Fatigue Inventory (BFI) und zusätzlich die Fatigue-Subskala des Lebensqualitäts-Fragebogens EORTC QLQ-C30.

In der Enzalutamid-Gruppe berichteten 53% über zumindest eine Episode mit Verschlechterung der kognitiven Störungen und 55% über eine Zunahme der Fatigue. In der Abirateron-Gruppe waren es vergleichsweise nur 27% (bzw. 42%). Weitere Detaillerggebnisse dazu sind den Abbildungen 1 und 2 zu entnehmen. Die

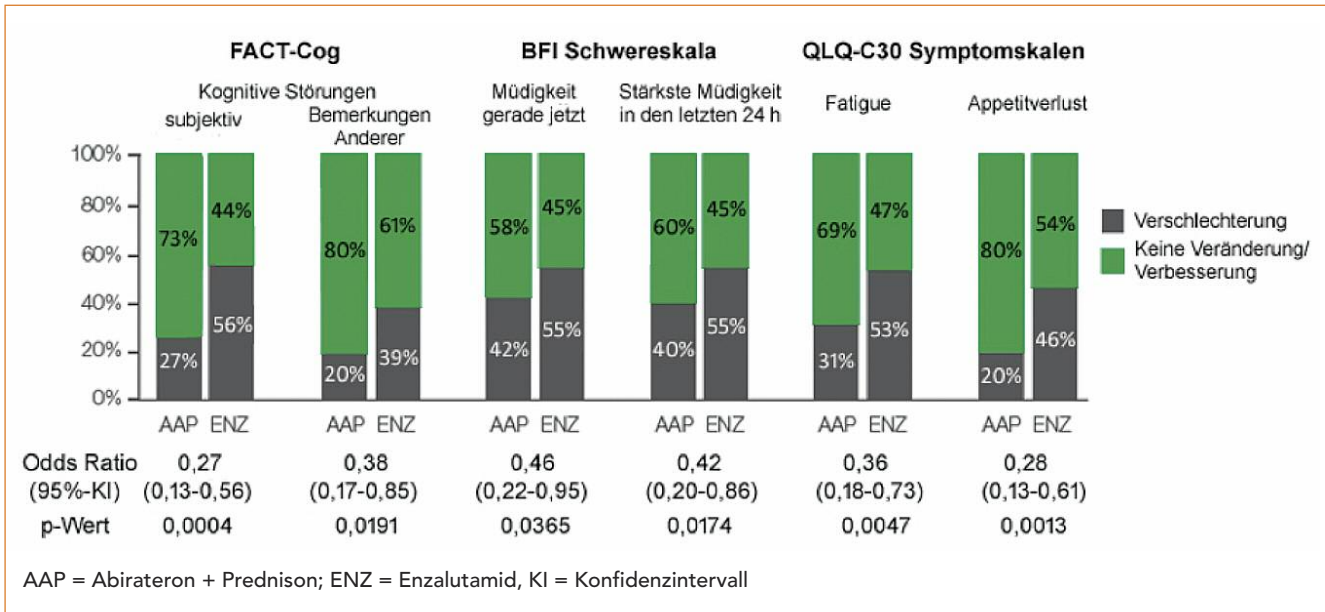


Abbildung 1: AQUARIUS-Studie: Patienten mit ≥ 1 klinisch relevanter Verschlechterung in den ersten 6 Monaten während der Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid (adaptiert nach [3])

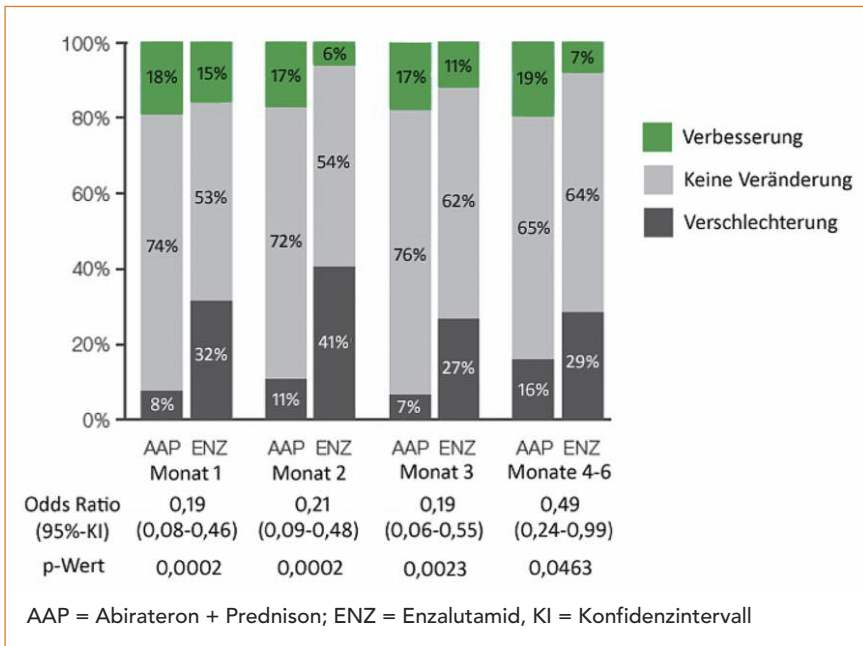


Abbildung 2: AQUARIUS-Studie: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung, keiner Verbesserung oder Verschlechterung der kognitiven Störungen in den Monaten 1, 2, 3 und 4 bis 6 (adaptiert nach [3])

geplante finale 12-Monate-Auswertung wird wertvolle Langzeitdaten zu den PRO aus dem Versorgungsalltag liefern.

**Neue LATITUDE-Analyse: Einsatz von Abirateron und wirksame Nachfolgetherapien**

Basierend auf der Phase-III-Studie LATITUDE (4) erhielt Abirateron im November 2017 die Zulassungserwei-

terung durch die Europäische Arzneimittelbehörde, sodass Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) jetzt auch in Kombination mit konventioneller Androgendeprivationstherapie (ADT) in der Erstlinientherapie des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) eingesetzt werden kann. Zur Erinnerung: In LATITUDE zeigte sich ADT/Abirateron

gegenüber ADT/Plazebo bei 1199 Patienten mit einem Hochrisiko-mHSPC in den beiden koprimary Endpunkten OS und radiologisches PFS als signifikant überlegen (4). Damit stehen betroffenen Patienten neben der Chemotherapie zwei effektive Optionen zur Erweiterung der ADT zur Verfügung.

**mHSPC: früher Einsatz – kein Nachteil für sekundäre Therapien**

Gleichzeitig stellt sich auch die Frage der Wirksamkeit der Nachfolgetherapien. Dazu stellte Kim Chi aus Vancouver eine Detailanalyse aus der LATITUDE-Studie vor, eine retrospektive Auswertung der Nachfolgetherapien und von deren Wirksamkeit (5). Im ADT/Plazebo-Arm erhielten erwartungsgemäss deutlich mehr Patienten eine lebensverlängernde sekundäre Therapie, da sie schneller in der Progression waren, und zwar 268 Patienten (45%) gegenüber 155 Patienten (26%) im ADT/Abirateron-Arm. In beiden Armen kamen als Zweitlinientherapie am häufigsten Docetaxel (34% bzw. 21%), vor Enzalutamid (15% bzw. 8%), Radium-223 (6% bzw. 4%), Cabazitaxel (7% bzw. 3%) und Abirateron in Kombination mit Enzalutamid (13% bzw. 2%) zum Einsatz. Die mittlere Dauer der ersten lebensverlängernden Therapie war im ADT/Abirateron-Arm etwas kürzer als im ADT/Plazebo-Arm, weil das Ansprechen von gewissen Medikamenten wie Enzaluta-

mid in der Zweitlinie nach Abirateron generell immer schlechter ist als in der Erstlinie (3,7 vs. 5,7 Monate). Insgesamt wurde aber im ADT/Abirateron-Arm die Zeit bis zur nächsten Therapie des Prostatakarzinoms hinausgezögert (nicht erreicht vs. 21,2 Monate; HR: 0,43;  $p < 0,0001$ ). Zudem wurde die Zeit bis zur nächsten lebensverlängernden Therapie (nicht erreicht vs. 29,6 Monate; HR: 0,40;  $p < 0,0001$ ) und bis zur Chemotherapie (nicht erreicht vs. 47,3 Monate; HR: 0,47;  $p < 0,0001$ ) deutlich hinausgezögert im Vergleich zum ADT/Plazebo-Arm – obgleich 60% der Patienten aus dem Plazebo-Arm in den Abirateron-Arm wechselten (Cross-over).

Das mediane PFS für die sekundäre Therapie betrug 39 Monate im ADT/Plazebo-Arm und war unter ADT/Abirateron noch nicht erreicht. Damit war das Progressionsrisiko unter der Nachfolgetherapie signifikant um 38% verringert (HR: 0,62;  $p < 0,0001$ ).

### Aktuelles Fazit für die Erstlinientherapie

Durch den früheren Einsatz von Abirateron in der hormonsensitiven Situation entstand somit zumindest kein Nachteil für die Patienten. Damit wurde die Sorge zerstreut, dass weitere Therapien für die kastrationsresistente Situation vermindert oder nicht mehr wirksam sind. Inzwischen wird ADT/Abirateron neben ADT/Chemotherapie auch in die internationalen und nationalen Leitlinien als Standard für die Erstlinientherapie von Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC aufgenommen. ■

Gerhard Emrich

#### Referenzen:

1. Chi KN, et al.: A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5002).
2. Khalaf D et al.: Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Results for 2nd-line therapy. ASCO 2018, Abstr. 5015.
3. Thiery-Vuillemin A et al.: Six-month patient-reported outcome (PRO) results from AQUARIUS, a prospective, observational, multicenter phase 4 study in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving abiraterone acetate + prednisone (AAP) or enzalutamide (ENZ). ASCO 2018, Abstr. 5058.
4. Fizazi M et al.: LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer. ASCO 2017, Abstr. LBA3.
5. Chi KN et al.: Subsequent treatment after abiraterone acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCRPC): Detailed analyses from the phase 3 LATITUDE trial. ASCO 2018, Abstr. 5028.