

Stellungnahme zu Enzalutamid (Xtandi) zu Händen des BAG

Einleitung

In den letzten 10 Jahren sind in der Behandlung des fortgeschrittenen, respektive metastasierten Prostatakarzinoms grosse Fortschritte in den medikamentösen Therapiemöglichkeiten erreicht worden. Dies hat zu einer klinisch sehr relevanten Verbesserung der Prognose der Patienten geführt. Eine weitere Folge dieser Fortschritte sind neue Subklassifikationen. Wir unterscheiden heute verschiedene Terminologien und Krankheitsstadien. Im Einzelnen unterschieden werden das:

- Nicht metastasierte, hormonsensible Prostatakarzinom
- Nicht metastasierte, kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom
- Metastasierte, hormonsensible Prostatakarzinom
- Metastasierte, kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom

Im Weiteren spielen zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel das Ausmass und das Muster einer Metastasierung oder Parameter der Krankheitsdynamik wie die PSA-Verdoppelungszeit eine wichtige Rolle.

Enzalutamid (Xtandi) ist ein hoch potenter Androgenrezeptor-Inhibitor, welcher den Signalpfad über mehrere Schritte blockiert. Insbesondere besteht auch eine Wirkung bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinom-Zellen, welche gegenüber Antiandrogenen resistent sind. Eine Behandlung mit Xtandi vermindert das Wachstum von Prostatakarzinom-Zellen und induziert Apoptose und Tumorregression.

Die Erstzulassung für Xtandi in der Schweiz erfolgte Ende 2013 zur Behandlung von Männern mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel-Therapie und in Kombination mit LHRH Agonisten. Diese Zulassung erfolgte auf Basis der positiven Daten der AFFIRM-Studie¹. Wenige Jahre später kam eine weitere Indikation, basierend auf der PREVAIL-Studie², hinzu: die Behandlung von Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Schliesslich erfolgte 2019 die Swissmedic-Zulassung in Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung von Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen besteht.

Daten und Studienresultate zum nmCRPC

Unterdessen liegen die Resultate dreier grosser, randomisierter und Placebo-kontrollierter Phase III Studien vor. Die ersten positiven Resultate lieferte die SPARTAN-Studie³ zu dem Androgenrezeptor-Inhibitor Apalutamid (Erleada). Es folgten der PROSPER-Trial⁴ zu Enzalutamid (Xtandi) und die ARAMIS-Studie⁵ zu Darolutamid (Nubeqa). Der letztgenannte Wirkstoff erhielt erst vor wenigen Monaten eine Swissmedic-Zulassung für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Alle drei

Studien waren sehr ähnlich aufgebaut und zeigten vergleichbare Resultate. Diese sollen nun im Einzelnen besprochen und wiederholt werden.

Primär gilt es zu definieren, welche Patienten in die Studien eingeschlossen wurden. Es handelte sich um Patienten mit einer Vorgeschichte eines bereits manifesten Prostatakarzinoms. Lokale Interventionen wie eine Radiatio oder ein chirurgischer Eingriff waren nicht sinnvoll oder nicht mehr möglich. Diese Patienten standen unter einer Androgendeprivationstherapie mit LHRH-Analoga oder wurden chirurgisch bilateral orchiectomiert. Entsprechend wurde der Testosteronwert auf Kastrations-Niveau gemessen ($< 50\text{ng/dL}$). Trotzdem ergaben regelmässige Messungen von PSA nach Monaten bis Jahren eines stabilen Verlaufs zunehmend steigende Werte des Tumormarkers. In den Studien gefordert war eine PSA-Verdoppelungszeit von < 10 Monaten. Gefordert war auch eine negative Bildgebung bezüglich Fernmetastasen mittels Skelett-Szintigrafie und Computertomografie. Explizit erlaubt waren in sämtlichen drei Studien lokoregionäre Lymphknotenmetastasen von $< 2\text{cm}$ unterhalb der Iliakal-Gefässbifurkation (N1). Eine PSMA-PET-CT war im Übrigen nicht gefordert als Staginguntersuchung. Schliesslich waren die randomisierten Patienten weitgehend asymptomatisch.

Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung unter Berücksichtigung der PSA-Verdoppelungszeit und der zeitgleichen Anwendung von Antiresorptiva (zB Zoledronat oder Denosumab) im Verhältnis 2:1 zu Gunsten des experimentellen Studienarms. Im PROSPER-Trial erhielten insgesamt 933 Patienten Xtandi, während dem 468 Probanden in den Placebo-Arm randomisiert wurden. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei 74 Jahren. Die Patienten waren überwiegend asymptomatisch und hatten zu 77% eine PSA-Verdoppelungszeit, welche bereits unter 6 Monaten lag.

Der Primäre Endpunkt für alle 3 Studien war das Metastasen-freie Überleben. Das heisst, die Zeit zwischen Randomisierung bis zum ersten Auftreten messbarer (Fern-)metastasen.

Ein wichtigster sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Der mediane Follow Up bis zu den Erstpublikationen lag bei ca. 20 Monaten. Der primäre Endpunkt des Metastasen-freien Überlebens war in allen genannten Studien hochsignifikant positiv. Im PROSPER-Trial lag der Vorteil bei knapp 22 Monaten Unterschied zu Gunsten von Xtandi. Die Hazard Ratio wurde mit 0.28 angegeben. In diesem Zusammenhang zu erwähnen ist, dass sämtliche untersuchten Subgruppen von Xtandi profitiert haben. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit eher tieferem Risikoprofil wie zum Beispiel einer PSA-Verdoppelungszeit von > 6 Monaten oder einem Gleason-Score von < 8 . Ebenfalls hochsignifikant fiel der Vorteil bzgl PSA-Progression zu Gunsten von Xtandi aus. Hier konnte praktisch eine Verzehnfachung gegenüber Placebo respektive einer alleinigen ADT mittels LHRH-Analoga erreicht werden (37.2 vs 3.9 Monate).

Demgegenüber bestand zum Zeitpunkt der Erstpublikationen 2018 respektive 2019 noch kein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich Gesamtüberleben. Zumindest konnte im PROSPER-Trial bereits über eine relative Risikoreduktion von 20% berichtet werden.

Am COVID-19-bedingt virtuellen ASCO 2020 wurde zeitgleich mit der Vollpublikation im New England Journal of Medicine ein Update der PROSPER-Studie⁶ veröffentlicht. Nach weiteren 2 Jahren Follow Up zeigte sich das Gesamtüberleben statistisch signifikant positiv mit einem Überlebensvorteil von knapp einem Jahr zu Gunsten von Xtandi (67 vs 56.3 Monate). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 27% (HR 0.73). Die Subgruppenanalysen fielen überwiegend zu Gunsten von Xtandi aus. Die Sicherheitsanalysen zeigten gegenüber den anderen bereits publizierten Studien keine neuen Signale bezüglich Nebenwirkungen von Xtandi.

Beurteilung und Diskussion

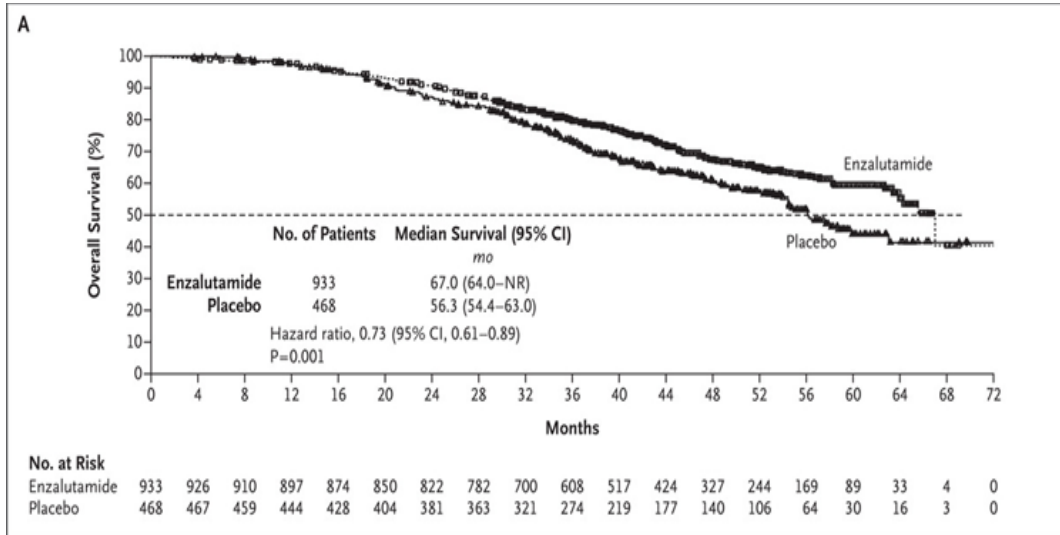
Der Begriff des nicht metastasierten, aber kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms ist relativ neu. Es handelt sich um eine klar definierte und eher seltene Subpopulation fortgeschrittener Prostatakarzinome. Moderne bildgebende Verfahren wie das PSMA-PET-CT werden diese Patientengruppe aufgrund der höheren Sensitivität im Nachweis von Metastasen eher noch kleiner werden lassen. Nichtsdestotrotz ist der fachärztlich richtige Umgang mit diesen Patienten unter Berücksichtigung der rezenten Literatur ein sine qua non. Insbesondere Patienten mit steigendem PSA-Wert und kürzer werdender Verdoppelungszeit haben ein hohes Risiko zur Entwicklung einer manifesten Metastasierung. Aus der Literatur und entsprechenden Studien wissen wir, dass Patienten mit einem kastrationsrefraktären Karzinom und nachweisbaren Metastasen eine vergleichsweise ungünstige Prognose mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von ca. 3 Jahren haben. Somit ist es dringend angezeigt, dass Patienten mit einem Hochrisiko nmCRPC frühzeitig optimal systemtherapeutisch behandelt werden. In den letzten 2 Jahren wurden drei grosse, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase III Studien zu diesem Thema publiziert (SPARTAN, PROSPER, ARAMIS). Hierbei konnte klar gezeigt werden, dass der Einsatz eines modernen Androgenrezeptor-Inhibitors, ergänzend zur Androgendeprivationstherapie mittels eines LHRH-Analogons, das Metastasen-freie Überleben hoch signifikant verlängern kann. Auch sekundäre, wichtige Endpunkte, wie die Zeit bis zum ersten Einsatz einer Chemotherapie, wurden im positiven Sinne deutlich verbessert. Schliesslich zeigen neue Verlaufsanalysen dieser Studien, dass auch das Gesamtüberleben signifikant und klinisch hoch relevant verbessert wird. Dies ist umso erstaunlicher, als dass es sich um eine vergleichsweise frühe Intervention handelt und auch die Patienten der Placebo-Gruppen nach Erreichen des primären Endpunktes von sämtlichen, modernen Therapiemodalitäten beim fortgeschrittenen respektive metastasierten Prostatakarzinom profitieren konnten. Gerade dieser Umstand unterstreicht die hohe Wirksamkeit einer frühzeitigen, mehrstufigen Blockade der Androgen-Signal-Kaskade mittels eines potenten und selektiven Androgenrezeptor-Antagonisten. Ebenfalls wichtig zu erwähnen ist, dass sämtliche Subgruppen-Analysen zugunsten des interventionellen Studienarms ausgefallen sind.

Das Nebenwirkungsprofil von Xtandi ist bereits aus früheren Studien bekannt. Im Vordergrund steht hauptsächlich eine potentielle Zunahme der Fatigue. Diese ist der maximalen Androgensuppression geschuldet und gerade bei älteren Patienten oft mild und ohne kompromittierenden Einfluss auf die Lebensqualität. Andere beobachtete Nebenwirkungen sind eher selten und vergleichbar mit dem jeweiligen Placebo-Arm der Studien. Die nunmehr bereits grosse und mehrjährige Erfahrung mit Xtandi bestätigt die Studiendaten bezüglich Nebenwirkungen im klinischen Alltag.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der frühzeitige Einsatz von Xtandi beim Hochrisiko nicht metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom einer alleinigen Therapie mit einem LHRH-Analogon hochsignifikant und klinisch bedeutend überlegen ist und deshalb rasch zugelassen werden sollte.

Abbildungen

a.)



Literatur

- 1.) Scher HI, Fizazi Km, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197
- 2.) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-33
- 3.) Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:1408-1418
- 4.) Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:2465-2474
- 5.) Fizazi K, Shore N, Tamela TN, et al. Darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380:1235-1246
- 6.) Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2197-2206

Dr. med. Philippe von Burg
 Facharzt allgemeine Innere Medizin und Facharzt Medizinische Onkologie. Mitglied FMH
 Leitender Arzt Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Bürgerspital Solothurn