

09. Juli 2018

ASCO 2018: Hinweise auf Wirksamkeits- und Verträglichkeitsvorteile bei Therapiestart mit Abirateronacetat

Daten, die beim ASCO Annual Meeting 2018 vorgestellt wurden, untermauern den Einsatz von Abirateronacetat (Zytiga[®]) + Prednison/Prednisolon in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) (1, 2). Sie sprechen dafür, dass der Androgenbiosynthese-Inhibitor von Janssen die Wirksamkeit von antihormonellen Folgetherapien erhalten kann und mit einem günstigen Verträglichkeitsprofil assoziiert ist.

In der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC sollten gemäß aktueller S3-Leitlinie Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) oder Enzalutamid zum Einsatz kommen (3). Für eine weitere Option, Docetaxel, gibt die Leitlinie hingegen nur eine Kann-Empfehlung. PD Dr. Martin Bögemann, Münster, führt dies im Wesentlichen auf die im Vergleich zur antihormonellen Therapie mit Abirateron/P oder Enzalutamid schlechtere Verträglichkeit der Chemotherapie zurück.

Ähnliche Wirksamkeit in der Erstlinie

Bei der Wahl zwischen den beiden modernen antihormonellen Wirkstoffen in der mCRPC-Erstlinientherapie sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen. Denn bislang gibt es keine Head-to-Head-Studien, die ihre Wirksamkeit direkt miteinander vergleichen, und in ihrer jeweiligen Zulassungsstudie hatten die Substanzen eine ähnliche Wirksamkeit erzielt. Abirateronacetat verlängerte in Kombination mit Prednison/Prednisolon in der Studie COU-AA-302 gegenüber Placebo + Prednison/Prednisolon das mediane Gesamtüberleben signifikant um 4,4 Monate (HR=0,81; p=0,0033) (4). Unter Enzalutamid stellte sich in der Studie PREVAIL gegenüber Placebo eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,0 Monaten ein (HR=0,77; p=0,0002) (5).

Wirksamkeit von Folgetherapien erhalten

Da laut Prof. Dr. Jürgen Gschwend, München, in der modernen mCRPC-Therapie die Wirkstoffe nacheinander zum Einsatz kommen, könnte ein Entscheidungskriterium für die Wahl der Erstlinientherapie der Erhalt der Wirksamkeit von Folgetherapien sein, damit der Patient von der gesamten Sequenz möglichst gut und möglichst lange profitiert. So weisen nach seinen Ausführungen mehrere retrospektive Studien darauf hin, dass unter Abirateron/P gefolgt von Enzalutamid das kombinierte (klinisch/radiografisch bzw. PSA-)progressionsfreie Überleben (kombiniertes PFS=PFS1 + PFS2) über beide Therapielinien hinweg länger sein könnte als unter der umgekehrten Sequenz (6, 7, 8).

Phase-II-Studie: Bessere Wirksamkeit der Folgetherapie bei Start mit Abirateron/P?

Auch die mit großem Interesse erwartete, beim ASCO Annual Meeting 2018 vorgestellte, erste prospektive Studie zur Sequenztherapie des mCRPC spricht für mögliche Vorteile der Sequenz Abirateron/P gefolgt von Enzalutamid (1): Hier erzielten Männer mit mCRPC, die ihre Therapie mit Abirateron/P begonnen und dann Enzalutamid erhalten hatten, signifikant häufiger einen Abfall des PSA-Werts um mindestens 50% in der zweiten Therapielinie (PSA50-Ansprechrates, ein primärer Endpunkt) als Männer, die zunächst mit Enzalutamid und danach mit Abirateron/P behandelt worden waren (1). So lag der Anteil der Männer mit einem PSA50-Ansprechen in der

zweiten Therapielinie bei 31% unter Abirateron/P >> Enzalutamid vs. 4% unter Enzalutamid >> Abirateron/P ($p < 0,001$) (1).

Bei der Zeit bis zur PSA-Progression in der zweiten Therapielinie, einem sekundären Endpunkt, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Abirateron/P >> Enzalutamid vs. Enzalutamid >> Abirateron/P (median 2,7 vs. 1,3 Monate, $p < 0,001$) (1). Die mediane Zeit bis zur zweiten PSA-Progression, das kombinierte PSA-PFS, ein koprimärer Endpunkt, betrug 13,6 Monate bei Start mit Abirateron/P und 11,9 Monate bei Start mit Enzalutamid ($p = 0,106$) (1). Beim kombinierten PFS, einem weiteren sekundären Endpunkt, ergab sich ein Unterschied zugunsten des Therapiestarts mit Abirateron/P von 3,6 Monaten (13,6 vs. 10,0 Monate, $p = 0,220$) (1). Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der ersten Therapie, ebenfalls ein sekundärer Endpunkt, war bei Therapiestart mit Abirateron/P noch nicht erreicht und betrug bei Therapiestart mit Enzalutamid 24,3 Monate ($p = 0,378$) (1).

In die Phase-II-Studie waren 202 mCRPC-Patienten eingeschlossen worden, von denen randomisiert je 101 in der Erstlinie Abirateron/P oder Enzalutamid erhalten hatten (1). 65 Patienten aus der ersten Kohorte und 71 Patienten aus der zweiten Kohorte wurden nach PSA-Progression mit dem jeweils anderen Wirkstoff in der Zweitlinie behandelt (1). Zum Zeitpunkt der Umstellung auf die zweite Therapielinie waren die Patienten-Charakteristika in beiden Kohorten ausgeglichen (1). Die Studie zeige, dass der Start mit Abirateron/P Therapieoptionen offen halten könnte, so das Fazit von Gschwend.

Phase-II-Studie: Bessere Verträglichkeit unter Abirateron/P?

Neben dem Erhalt der Wirksamkeit von Folgetherapien kann bei der Wahl der Erstlinientherapie laut Bögemann auch die Verträglichkeit eine Rolle spielen. Denn es gibt inzwischen aus mehreren Studien Hinweise, dass sich die Verträglichkeit und Lebensqualität zwischen Abirateron/P und Enzalutamid unterscheiden könnten (2, 9). Zu ihnen gehört die zuvor vorgestellte, prospektive Phase-II-Studie zur Sequenztherapie (1).

Für eine Interimsanalyse nach der ersten Therapielinie ermittelten die Autoren zu Studienbeginn und nach zwölf sowie z.T. auch nach 24 Wochen als sekundäre Endpunkte anhand von etablierten Fragebögen die Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: FACT-P), die Kognition (Montreal - Cognitive Assessment: MoCA), eine Depression (Patient Health Questionnaire: PHQ-9, Depressionsscore) und Nebenwirkungen von besonderem Interesse, z.B. Fatigue (9).

Die medianen Baseline-Werte der drei Fragebögen-Scores waren vergleichbar zwischen Abirateron/P und Enzalutamid [9]. Im weiteren Verlauf zeigten sich jedoch Unterschiede. So verbesserten sich innerhalb von zwölf Wochen der mediane FACT-P-Gesamtscore und somit die Lebensqualität im Abirateron/P-Arm ($n = 79$), während sich der Score im Enzalutamid-Arm nicht änderte ($n = 82$). Der Unterschied zwischen Abirateron/P und Enzalutamid war signifikant ($p = 0,01$). Zugleich verschlechterte sich unter Enzalutamid im Vergleich zu Abirateron/P innerhalb von zwölf Wochen signifikant häufiger eine Depressivität ($p = 0,003$). Eine Verschlechterung der Kognition war zu diesem Zeitpunkt im Trend häufiger im Enzalutamid-Arm zu beobachten ($p = 0,06$). Zudem trat unter Enzalutamid signifikant häufiger eine Fatigue auf ($p = 0,003$) (9).

Phase-IV-Studie: Verträglichkeitsunterschiede bestärkt

Ähnliche Unterschiede zeigte eine aktuelle prospektive Phase-IV-Studie, die ebenfalls beim ASCO Annual Meeting 2018 vorgestellt wurde (2). In die Studie AQUARIUS waren 211 mCRPC-Patienten eingeschlossen worden, die unter Alltagsbedingungen aufgrund eines Progresses nach einer Orchiektomie oder unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) Abirateron/P ($n = 105$) oder Enzalutamid ($n = 106$) erhielten. Erfasst wurden über sechs Monate unter anderem die Kognition (FACT-Cognitive Function: FACT-Cog), die Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire: EORTC QLQ-30) und die Fatigue (Brief Fatigue Inventory □ Short form: BFI-SF) (2).

Die Auswertung zeigte in den Monaten 1, 2 und 3 signifikante Vorteile von Abirateron/P gegenüber Enzalutamid in Bezug auf die Veränderungen im Vergleich zu Baseline bei mehreren Kognitions-Parametern (2). Dies galt für die

selbst empfundene Beeinträchtigung der Kognition (FACT-Cog, $p \leq 0,003$), die Einschätzung der Kognition durch Dritte (FACT-Cog, $p \leq 0,006$) und die kognitive Funktionalität im EORTC QLQ-30 ($p \leq 0,025$) (2). Vorteilhafte Effekte von Abirateron/P ergaben sich in diesem Zeitraum zudem bei den Fatigue-Parametern aktueller Level der Fatigue (BFI-SF, $p \leq 0,021$), durchschnittlicher Level der Fatigue (BFI-SF, $p \leq 0,023$), stärkster Level der Fatigue (BFI-SF, $p \leq 0,009$) und Fatigue im EORTC QLQ-30 ($p \leq 0,009$) (2).

Diese vorteilhaften Ergebnisse zeigten sich ebenfalls bei einer weiteren Analyse, nach der der Anteil der Patienten mit mindestens einer klinisch relevanten Verschlechterung innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie bei verschiedenen Kognitions-, Fatigue- und Lebensqualitäts-Parametern unter Abirateron/P deutlich geringer war als unter Enzalutamid (2). Mehrere Studien würden demnach dafür sprechen, dass Abirateron/P in der Erstlinientherapie des mCRPC ein günstigeres Verträglichkeitsprofil haben könnte als Enzalutamid, so das Fazit von Bögemann (2, 9).

Vorteile bei Start mit Abirateron/P?

Wie Gschwend und Bögemann zusammenfassten, sprechen demnach zunehmend Daten dafür, dass der Beginn der mCRPC-Therapie mit Abirateron/P womöglich dazu beiträgt, Fatigue und zerebrale Nebenwirkungen wie Kognitionseinschränkungen zu reduzieren und die Wirksamkeit von antihormonellen Folgeoptionen zu erhalten (1, 2, 9). Beides könnte ihres Erachtens einen Einfluss auf die Wahl der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC haben.

- Zytiga® ist u.a. indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (10).

- In der Studie kam nur Prednison zum Einsatz, doch die Zulassung von Zytiga® besteht in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Quelle: Janssen-Cilag

Literatur:

(1) Khalaf D, et al. Phase 2 Randomized Cross-over Trial of Abiraterone + Prednisone vs Enzalutamide for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5015) & Poster, ASCO 2018, Zugriff am 25.6.2018

(2) Vuillemin AT, 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). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5058) & Poster ASCO 2018, Zugriff am 25.6.2018

(3) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.0 □ April 2018 AWMF - Registernummer: 043/022OL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugriff am 19.6.2018

(4) Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-160

(5) Beer TM, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151-154

(6) Terada N, et al. Exploring optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*. 2017;24(6):441-448

(7) Miyake H, et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*

2017;15(4):e591-e597

(8) Maughan BL et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate* 2017;77(1):33-40

(9) Khalaf D, et al. Assessment of quality of life (QOL), cognitive function and depression in a randomized phase II study of abiraterone acetate (ABI) plus prednisone (P) vs enzalutamide (ENZA) for metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5036) & Poster ASCO 2017, Zugriff am 25.6.2018

(10) Fachinformation Zytiga[®], Stand November 2017