

# Experten im Gespräch

## Prostatakarzinom

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen

## Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Verbessertes Outcome dank Enzalutamid

Mit ARCHES und ENZAMET liegen zwei Studien vor, die den positiven Effekt von Enzalutamid auf das Risiko für eine radiografische Progression und das Gesamtüberleben bei neu diagnostizierten oder rezidierten metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinomen bestätigen.<sup>1,2</sup>

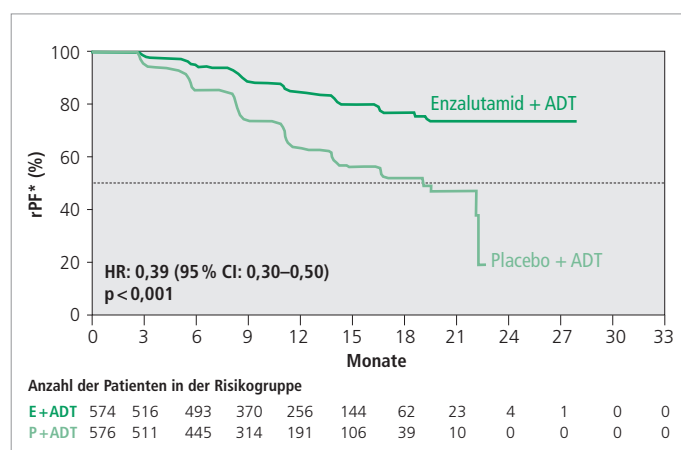
### Signifikant geringeres Risiko für radiografische Progression

In der multinationalen, doppelblinden Phase-III-Studie ARCHES wurden 1150 Männer mit einem mHSPC 1:1 entweder zu Enzalutamid oder Placebo plus Androgenentzugstherapie (ADT) randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Erkrankungsvolumen und Vortherapie mit Docetaxel. Der primäre Endpunkt in dieser Studie war das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS). Wie die Studie schliesslich ergab, bewirkte Enzalutamid plus ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT eine signifikante Reduktion des Risikos für radiografische Progression oder Tod (HR: 0,39; 95 % CI: 0,30–0,50;  $p < 0,001$ , Median nicht erreicht vs. 19,0 Monate, Abb. 1). Der positive Effekt von Enzalutamid war dabei unabhängig vom Erkrankungsvolumen und/oder von einer Docetaxel-Vortherapie. Die Sicherheitsdaten erwiesen sich als konsistent mit dem Sicherheitsprofil von Enzalutamid in vorangegangenen Studien.

### Signifikant längeres OS und PFS

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie ENZAMET wurde untersucht, ob bei Männern mit einem neu diagnostizierten oder rezidierten metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) die Zugabe von Enzalutamid zu einer Testosteronsuppression den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens (OS) verbessert.<sup>2</sup> Zu den sekundären Endpunkten gehörte dabei unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS).

Für die Studie wurden 1125 Männer zu einer Testosteronsuppression kombiniert mit entweder Enzalutamid oder einer nichtsteroidalen Standard-Antiandrogentherapie randomisiert. Das mediane



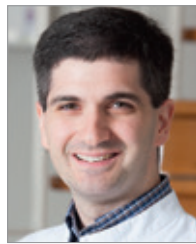
**Abb. 1:** Kaplan-Meier des rPFS. \* Bei Patienten ohne dokumentierte Progression wurde das rPFS zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung (vor dem Cut-off-Zeitpunkt) zensiert. Modifiziert nach Armstrong AJ et al.<sup>1</sup>

Follow-up betrug 34 Monate. Wie sich zeigte, erreichte die Enzalutamid-Gruppe ein signifikant längeres OS (Hazard-Ratio [HR]: 0,67; 95 % CI: 0,52–0,86;  $p = 0,002$ ) sowie ein signifikant längeres klinisches PFS (HR: 0,40;  $p < 0,001$ ). In der Enzalutamid-Gruppe ohne frühen Chemotherapie-Einsatz kam es seltener zu toxischen Nebenwirkungen als bei den Patienten, bei denen eine solche Therapie früh eingesetzt wurde.

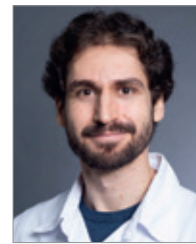
#### Literatur:

<sup>1</sup> Armstrong AJ et al.: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86

<sup>2</sup> Davis ID et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31



**Dr. med.  
Alexandros  
Papachristofilou**  
Leitender Arzt, Klinik  
für Strahlentherapie  
und Radioonkologie  
Universitätsspital Basel



**Dr. med.  
Alex Friedlaender**  
Medizinischer  
Onkologe  
Universitätsspital Genf

**Wie interpretieren Sie die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bzw. zum radiografischen progressionsfreien Überleben (rPFS) in ENZAMET und ARCHES?**

Während wir robuste Daten für einen OS-Benefit mit Enzalutamid in der ENZAMET-Studie haben, gibt es für ARCHES dazu noch keine definitive Auswertung. ENZAMET zeigte keinen OS-Benefit durch die zusätzliche Gabe von Enzalutamid bei Patienten mit Docetaxel, allerdings war die Studie nicht für die Detektion von Unterschieden in Subgruppenanalysen gepowert. In ARCHES ist der Benefit durch Enzalutamid bezüglich rPFS unabhängig von Docetaxel. Ich denke, dass basierend auf diesen Daten Enzalutamid eine sehr gute Option in der Erstlinientherapie des mHSPC darstellt.

In ENZAMET, the primary endpoint of overall survival benefit was met. The study included and found an advantage in both patients with high and low volume, as well as high or low risk. The ARCHES trial has a much shorter follow-up and a primary endpoint of rPFS, which was met. Both trials confirm the efficacy of enzalutamide in the hormone-sensitive setting.

**Sind Sie im Hinblick auf die Ergebnisse in ENZAMET und ARCHES der Meinung, dass das rPFS ein OS-Surrogat ist?**

Ich bin sicherlich gespannt darauf, ob sich der klare Effekt der Therapie beim rPFS in ARCHES auch in einer OS-Verlängerung widerspiegeln wird. Der Unterschied im rPFS ist auf alle Fälle bemerkenswert. Ich möchte allerdings aktuell nicht so weit gehen und rPFS als einen Surrogatmarker für OS deklarieren.

Improving rPFS is, of course, positive as it can be associated with a clinically relevant endpoint, which is reduced cancer-related symptoms. While the current results suggest it could be a surrogate for OS, it remains to be determined. In prostate cancer, we need to look beyond first-line, as each treatment could impact the efficacy of subsequent therapies.

**ENZAMET: Die OS-Daten von Patienten ohne frühzeitige Kombinationstherapie mit Docetaxel zeigten für die Behandlung mit Enzalutamid (+ ADT) eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 47 % im Vergleich zu NSAA (+ ADT). Wie relevant ist dieses Ergebnis für Sie und warum?**

Auch wenn es sich hier wieder um eine Subgruppenanalyse handelt, zeigt der markante Unterschied in der Reduktion des Mortalitätsrisikos, dass Enzalutamid eine sehr gute Wahl für Patienten ist, die keine Chemotherapie mit Docetaxel im hormonsensitiven Stadium erhalten.

To me, this is the most important result and proves that enzalutamide should be available as a therapeutic option in treatment-naïve hormone-sensitive metastatic prostate cancer. The choice, of course, should depend on comorbidities, patient preferences and drug availability.

**ENZAMET: Wie interpretieren Sie das 3-Jahres-Überleben ohne Verschlechterung der Lebensqualität hinsichtlich der Ergebnisse?**

Die Senkung des Mortalitätsrisikos ist ein klarer, «harter» Endpunkt und daher sehr wertvoll. Der absolute Überlebensvorteil von 8 % nach 3 Jahren (72 % ohne vs. 80 % mit Enzalutamid) für die Gesamtgruppe der Patienten, mit zunehmendem Benefit über die Zeit, ist ermutigend. Der Erhalt der Lebensqualität in der detaillierten, langfristigen Auswertung verschiedener Endpunkte ist dabei essenziell und ein starkes Argument für Enzalutamid in dieser Situation.

In the first 6 months with enzalutamide, there is a deterioration in quality of life compared to the control arm. Subsequently, this is outweighed by the prolonged benefit of the treatment. The enzalutamide arm outperforms the control arm in terms of physical and cognitive function, as well as global health. This improvement appears to be largely unaffected by previous docetaxel use.



**Prof. Dr. Dr. med.  
Daniel Eberli**

Direktor der Klinik für  
Urologie  
Universitätsspital  
Zürich



**Prof. Dr. med.  
Jörg Beyer**

Chefarzt Outreach  
Universitätsklinik für  
Medizinische  
Onkologie,  
Inselspital Bern

**Wie interpretieren Sie die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bzw. zum radiografischen progressionsfreien Überleben (rPFS) in ENZAMET und ARCHES?**

Diese solid aufgebauten Studien haben beide die hemmende Wirkung von Enzalutamid in der hormonsensitiven Situation untersucht. Während ENZAMET eine statistisch klare Überlegenheit im OS und PFS zeigte, konnten die Daten aus ARCHES aufgrund des kürzeren Follow-ups bis heute nur einen Vorteil im rPFS demonstrieren. Diese Daten zeigen, dass auch Patienten im hormonsensitiven Setting von der Kombination ADT und Enzalutamid profitieren können.

Das OS bleibt, zusammen mit dem Erhalt der Lebensqualität, der wichtigste patientenrelevante Endpunkt. Dieser wurde in der ENZAMET-Studie erreicht. Das rPFS ist dagegen völlig zu Recht lediglich ein Surrogatparameter, da dieses z.B. durch effektive Zweit- und Drittlinientherapien nicht beeinflusst wird. Daher müssen wir bei der ARCHES-Studie auf ein längeres Follow-up und die OS-Daten warten.

**Sind Sie im Hinblick auf die Ergebnisse in ENZAMET und ARCHES der Meinung, dass das rPFS ein OS-Surrogat ist?**

Im klinischen Alltag sind radiologische Progression und der signifikante PSA-Anstieg eine echte Belastung für die Patienten. Aus meiner Sicht darf das rPFS als Surrogat für OS genutzt werden. Dies erlaubt uns, früh die Wirkung neuer Präparate abzuschätzen. Natürlich müssen diese Daten unter längerem Follow-up mit Daten zum OS ergänzt werden.

Natürlich ist das rPFS nur ein Surrogatparameter. Für Betroffene ist es nicht relevant, ob sie nur in der Erstlinie «bestens» abschneiden, sondern welche Therapieoptionen nach der Erstlinie noch bestehen. Dies wird durch das rPFS überhaupt nicht erfasst.

**ENZAMET: Die OS-Daten von Patienten ohne frühzeitige Kombinationstherapie mit Docetaxel zeigten für die Behandlung mit Enzalutamid (+ ADT) eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 47 % im Vergleich zu NSAA (+ ADT). Wie relevant ist dieses Ergebnis für Sie und warum?**

Bei der Wahl der Sequenz müssen das Nebenwirkungsprofil, der Verlust von Lebensqualität und die Mortalität immer berücksichtigt werden. Hier zeigt sich, dass Enzalutamid eine gute erste Wahl im hormonsensitiven Setting für unsere Patienten darstellt. Der Mortalitätsunterschied ist jedoch so gross, da die Kontrollgruppe mit alten NSAA + ADT behandelt wurden, welche nur leicht besser als ADT alleine wirken.

Eine Reduktion der Mortalität ist ganz entscheidend. Ich sehe mir allerdings dann immer genau an, welche Behandlungen nach Studienabschluss gefolgt sind. In ARCHES war ein Cross-over zu Enzalutamid erlaubt. Das finde ich richtig so. Den Vergleich von Enzalutamid mit den «klassischen» NSAA finde ich nicht besonders spannend, denn wir wissen bereits aus der Therapie kastrationsrefraktärer Patienten, dass die neuen Antiandrogene besser wirksam sind.

**ENZAMET: Wie interpretieren Sie das 3-Jahres-Überleben ohne Verschlechterung der Lebensqualität hinsichtlich der Ergebnisse?**

Die detaillierte Auswertung von Kraft/Energie, kognitiver Funktion, Müdigkeit und genereller Gesundheit zeigt in allen Domänen, ausser Müdigkeit ( $p=0,1$ ), einen signifikanten Gewinn für die Enzalutamid-Gruppe. Dabei gilt es zu beachten, dass der anfänglich etwas schneller vor sich gehende Verlust der kognitiven Funktion in der Enzalutamid-Gruppe schon nach 9 Monaten mit der Kontrollgruppe vergleichbar ist und später signifikant geringer ausfällt ( $p=0,0003$ ). Diese Daten zeigen erneut, dass wir Enzalutamid bei unseren Patienten im hormonsensitiven Stadium ernsthaft besprechen müssen.

Der Erhalt einer guten Lebensqualität ist neben dem OS der wichtigste Endpunkt. Gerade ältere Menschen wollen nicht um jeden Preis länger leben. Für sie haben eine gute Verträglichkeit, das Fehlen von Nebenwirkungen und vor allem der Erhalt der Selbstständigkeit einen sehr hohen Stellenwert. Appetit, Kraft und Energie sowie Gangstabilität sind unter einer Chemotherapie oft stärker gefährdet als durch eine antihormonelle Therapie. Das ist gerade bei älteren Menschen ein häufiges Thema.

# EFFECTIVE TUMOUR CONTROL CAN'T WAIT START XTANDI™ EARLY TO EXTEND SURVIVAL<sup>2</sup>

**NEW  
INDICATION  
IN mHSPC<sup>1</sup>**

- OS improved  $\Rightarrow$  47 %<sup>2\*</sup>
- rPFS improved  $\Rightarrow$  61 %<sup>3#</sup>
- Established safety profile<sup>2,3</sup>



\* clinically significant improvement in patients with no early chemotherapy planned  
# statistically significant improvement  
mHSPC = Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer

**References:** <sup>1</sup> New prescription information for XTANDI™, October 2020, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). <sup>2</sup> Davis ID et al. ENZAMET: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121–131. <sup>3</sup> Armstrong AJ et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974–2986.

**Abridged prescribing information for XTANDI™ film-coated tablets:** **Comp:** Yellow round, film-coated tablets with 40 mg enzalutamide. **Ind:** 1. In combination with androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). 2. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC), who have a high risk of developing metastases (in particular PSADT  $\leq$  10 months). 3. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC with asymptomatic or mildly symptomatic progression after failure of ADT, and in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. 4. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC in cases of progression under or after docetaxel therapy. **Pos/Adm:** 160 mg (four 40 mg film-coated tablets) as a single, oral daily dose. Swallow the film-coated tablets whole with some water, with or without food. If patients experience toxic effects with a severity of  $\geq$  3 or an intolerable adverse effect, treatment should be suspended for one week or only continued if the toxic symptoms have regressed to a severity of  $\leq$  2. Treatment should then be continued with the same or a lower dose (120 mg or 80 mg). No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively) and for patients with mild or moderate renal impairment. No dose adjustment is necessary for elderly patients. Elderly patients experienced increased frequencies of grade 3 and higher AEs. This medicinal product is not indicated in the paediatric population. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. In women who are pregnant or who could become pregnant. **Warn/Precaut:** Please refer to the full prescribing information, which is published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **IA:** Strong CYP2C8 inhibitors should be avoided or used with caution. Caution should be exercised during concomitant use of XTANDI and medicines with a narrow therapeutic index which are substrates for CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and UGT1A1. Medicines with a narrow therapeutic index which are substrates for P-gp, BCRP or MRP2 should be used with caution. To achieve optimum plasma levels, a dose adjustment may be required. **AE:** Of the 4081 patients in the controlled clinical trials who received XTANDI, 3194 patients (78%) were 65 years and over and 1426 patients (35%) were 75 years and over. The following section lists the undesirable effects according to the MedDRA classification that were observed in clinical studies. Adverse reactions are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq$  1/10); common ( $\geq$  1/100 to  $<$  1/10); uncommon ( $\geq$  1/1,000 to  $<$  1/100); rare ( $\geq$  1/10,000 to  $<$  1/1,000); very rare ( $<$  1/10,000). - Infections and infestations: Very common: infections<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Among pool phase 3 studies, the subject incidence of infection (including minor and serious infections) was 35.6% among XTANDI treated subjects vs 25.3% among placebo treated subjects. For serious infection, the subject incidence of infection was 5.6% for XTANDI treated subject vs 3.9% among placebo treated subjects. - Blood and lymphatic system disorders: Uncommon: leucopenia, neutropenia. - Immune system disorders: Individual cases: hypersensitivity reactions, oedema (face, tongue, lip, pharynx). - Psychiatric disorders: Common: anxiety, insomnia; Uncommon: visual hallucinations. - Nervous system disorders: Common: headache, cauda equina syndrome, dizziness, amnesia, decreased concentration, memory impairment, restless legs syndrome; Uncommon: seizure, cognitive disorders; Individual cases of posterior reversible encephalopathy syndrome. - Cardiac disorders: Common: ischemic heart disease<sup>2</sup>. <sup>2</sup>As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. - Vascular disorders: Very common: hot flush (15.8%), hypertension (11.1%). - Gastrointestinal disorders: Common: diarrhoea<sup>3</sup>; Individual cases: nausea, vomiting. <sup>3</sup>Among pooled phase 3 studies, the subject incidence of diarrhoea was 14.9% among Xtandi treated subjects vs. 12.7% among placebo treated subjects. - Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: dry skin, pruritus; Individual cases: skin rash. - Musculoskeletal and connective tissue disorders: Common: fractures; Individual cases: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain. - Renal and urinary disorders: Common: haematuria. - Reproductive system and breast disorders: Common: gynaecomastia. - General disorders and administration site conditions: Very common: fatigue (32.7%), asthenia (11.9%). - Injury, poisoning and procedural complications: Very common: syncope (falls) (10.1%). Description of selected undesirable effects: - Seizures: In controlled clinical studies, 21 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4081 patients treated with a daily dose of 160 mg XTANDI, whereas three patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Potentially contributing factors were present in several of these patients that may have independently increased their risk of seizure. The clinical trials excluded patients with prior seizure or risk factors for seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known, but could be related to data from in vitro studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm study to determine the frequency of seizures in patients with predisposing factors for seizures, 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median treatment duration was 9.3 months. - Neutropenia: For concomitant administration of XTANDI and docetaxel, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be ruled out. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions online via the EVIS portal (Electronic Vigilance System). You can obtain information about this at [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). **P:** XTANDI 40 mg film-coated tablets: cartons containing 112 tablets. **Dispensing category B.** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).