

# Abirateron u pacientů s metastatickým kastačně rezistentním karcinomem prostaty bez předchozí chemoterapie: výsledky studie COU-AA-302

Tomáš Hanuš

Urologická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Metastatický kastačně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC) je definován jako progrese nádoru při kastační hladině testosteronu nižší než 1,7 nmol/l, navzdory sekundární hormonální manipulaci, zahrnující vysazení nebo výměnu antiandrogenu, event. podávání estrogenů. Metastatický kastačně rezistentní karcinom prostaty je každoročně příčinou přibližně 258 400 úmrtí mužů na celém světě.<sup>(1,2)</sup>

Úmrtí pacientů s tímto onemocněním typicky nastává v intervalu 24 až 48 měsíců od nástupu kastační rezistence a je doprovázeno snižováním tělesné kondice a zhoršováním bolestí.<sup>(3-10)</sup>

Mezi nové preparáty v léčbě mCRPC patří blokátor syntézy testosteronu, **abirateron acetát**. Jedná se o vysoko selektivní inhibitor enzymu 17 $\alpha$ -hydroxylázy/C17,20-lyázy (CYP 17), který je zásadním enzymem extragonadální a testikulární syntézy androgenů (obrázek 1). Je-li abirateron, snižující tvorbu testosteronu ve všech cílových tkáních (varlata, nadledviny, nádorová tkáň prostaty) podán spolu s jednou z konvenčních metod androgen-deprivační terapie, testosteron v séru je snížen na hladiny nedetektovatelné komerčními metodami stanovení (obrázek 2). Abirateron byl registrován americkou FDA v dubnu 2011 a následně pak v září 2011 Evropskou lékovou agenturou v indikaci léčby pacientů s karcinomem prostaty progredujícím po léčbě docetaxelem (registrační studie COU-AA-301).

V prosinci 2012 byla indikace rozšířena i na pacienty po selhání standardní androgenní deprivace, kde dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (registrační studie COU-AA-302).

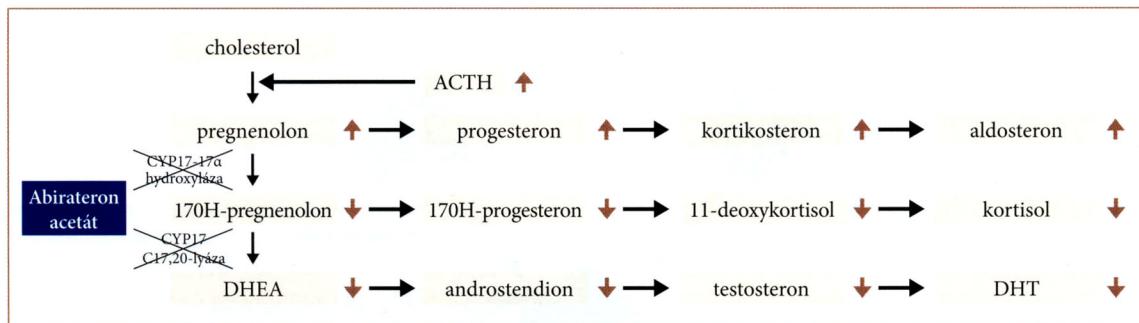
Abirateron společně s nízkými dávkami prednisonu prodloužil v registrační studii fáze 3 u pacientů s metastatickým kastačně rezistentním karcinomem prostaty po selhání chemoterapie (COU-AA-301) dobu celkového přežití o 4,6 měsíce v porovnání s kontrolní skupinou a významně snížil riziko úmrtí pacientů na karcinom prostaty o 26% (HR 0,74; 95% CI: 0,64-0,86; p<0,0001).<sup>(11)</sup>

Studie fáze 1 a 2 na pacientech, kteří dosud neabsolvovali chemoterapii, prokázaly vysoké procento trvalých léčebných odpovědí, což ukazuje, že léčebné účinky abirateronu jsou optimální i pro tuto skupinu pacientů.<sup>(12-16)</sup>

V randomizované studii fáze 3 (COU-AA-302) byly primárně hodnoceny účinky abirateronu v kombinaci s prednisonem na délku přežití bez radiografické progrese nálezu (rPFS) a celkovou délkou přežití (OS) u pacientů s metastatickým kastačně rezistentním karcinomem prostaty, kteří neabsolvovali předchozí chemoterapii. Dále byl sledován nárůst bolesti a jiné klinicky relevantní modality progrese onemocnění, jakými jsou doba do užití opiatů pro nádorovou bolest, doba do iniciace chemoterapie, doba do zhoršení výkonnostního stavu ECOG a čas do progrese PSA (TTPP). Do studie COU-AA-302 bylo zařazeno 1 088 asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s mCRPC s výkonnostním stavem ECOG 0-1, u nichž selhala předchozí standardní androgen-deprivační léčba a chemoterapie nebyla dosud klinicky indikována.

Pacienti s viscerálními metastázami nebo pacienti, kteří absolvovali

**Obrázek 1:** Schematické znázornění procesu syntézy steroidních hormonů a mechanismu účinku abirateronu. Inhibicí CYP17 dochází k poklesu hladin prekurzorů testosteronu, DHEA a androstendionu. Hladina mineralokortikoidů se zvyšuje.



předchozí terapii ketokonazolem trvající více než sedm dní, nebyli do studie zahrnuti.<sup>(15)</sup>

#### „Design“ studie COU-AA-302 (Obrázek 3)

V této mezinárodní dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii byli pacienti v poměru 1:1 randomizováni k léčbě abirateron acetátem (n=546), nebo k podání placebo (n=542). Výběr pacientů byl stratifikován podle stupně výkonnosti dle ECOG (0 vs. 1). Pacientům ve skupině abirateron-prednison byl podáván abirateron v množství 1 000 mg/denně (rozděleno do 4 tablet á 250 mg), pacientům ve skupině placebo-prednison byly podávány 4 tablety placebo jednou denně. Všem pacientům bylo podáváno 5 mg prednisolu p.o. dvakrát denně. V obou těchto skupinách byly abirateron, resp. placebo podávány nejméně jednu hodinu před jídlem a dvě hodiny po něm. Při každé návštěvě, ev. při přerušení léčby nebo při jejím ukončení byla průběžně vyhodnocována compliance pacientů s ohledem na vedlejší účinky a podávanou dávku.<sup>(15)</sup>

#### Hodnocené parametry („end points“) studie

Při posuzování účinnosti léčby byly hodnoceny jako hlavní výstupy *doba přežití bez progrese v radiografickém nálezu a celková doba přežití*, přičemž oba měly při výzkumu tutéž důležitost

**Tabulka 1:** Primární cíl OS ve studii COU-AA-302

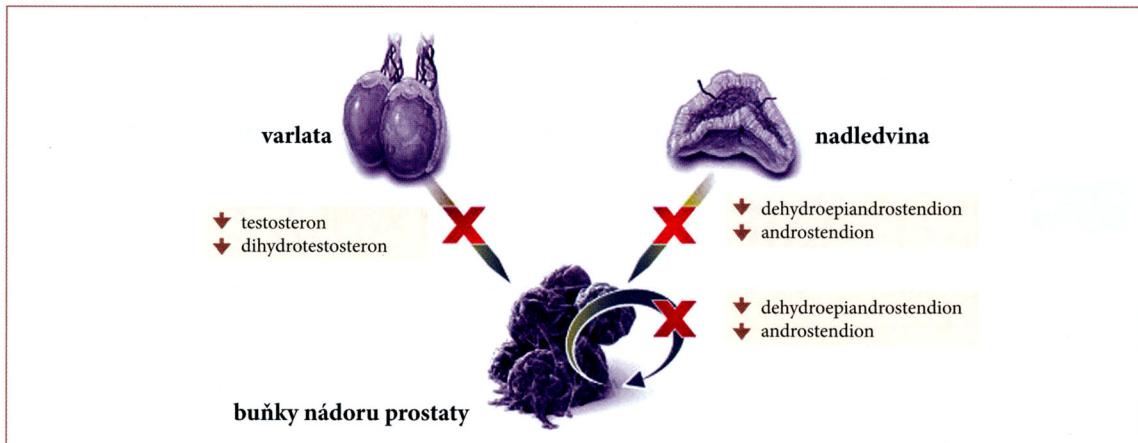
Interim analýza	IA 1	IA 2	IA 3
Cut-off datum	12/2010	12/2011	5/2012
Při počtu OS příhod	116 (15 %)	333 (43 %)	434 (55 %)
Stanovená $\alpha$	<0,0001	0,0005	0,0035

a byly posuzovány od započetí terapie až do úmrtí z jakékoli příčiny. Progrese radiografického nálezu byla posuzována nezávislým radiologem, jenž nebyl informován o účelu studie ani o skupině, do níž pacienti náleželi v rámci výzkumu. Všechna data úmrtí byla zpětně potvrzována. Přežití bez progrese radiologického nálezu bylo definováno jako absence smrti z jakékoli příčiny, absence progrese nálezu v měkké tkáni při vyšetření CT nebo MRI (vyhodnocováno dle RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), nebo nulová progrese při kostním scanu podle kritérií PCWG2. Změny v hodnotě PSA nebyly v definiči přežití bez progrese nálezu zahrnuty. Dále byly vyhodnocovány: doba do nasazení opiatů k léčbě nádorové bolesti, doba do zahájení cytotoxické chemoterapie, doba do zhoršení klinického stavu podle ECOG PS, doba do PSA progrese hodnocená podle PCWG2 kritérií a kvalita života spojená se zdravotním stavem. Pacienti průběžně naznamenávali hladinu bolesti a svůj stav výkonnosti. Hodnoty bolesti byly měřeny podle BPI-SF (Brief pain inventory – short form).

Hodnocení účinnosti abirateronu zahrnovala měření hladin PSA a sekvenční radiografické zobrazovací metody (CT, MRI nebo scintigrafie skeletu) k posouzení přežívání bez radiologicky patrné progrese. CT nebo MRI a kostní scan byly po dobu prvních 24 týdnů studie prováděny vždy jednou za 8 týdnů. Po uplynutí 24 týdnů terapie se interval zobrazovacích vyšetření prodloužil a byla opakována vždy jednou za 12 týdnů. U všech pacientů

# Článek

**Obrázek 2:** Schematické znázornění působení abirateronu na cílové tkáně: varlata, nadledviny a nádor prostaty, vedoucí v kombinaci s konvenční androgen deprivační léčbou ke snížení testosteronu na nedetektovatelné hladiny.



byly pravidelně monitorovány laboratorní hodnoty. Byly sledovány parametry biochemické, hematologické, koagulační, parametry ledvinových funkcí a lipidogram. Bezpečnost preparátu z hlediska srdeční činnosti byla posuzována při pravidelných echokardiografických vyšetřeních. Při každé návštěvě v rámci studie pacienti vyplňovali dotazník týkající se monitorace bolesti (BPI-SF). Při každé třetí z těchto návštěv byl vyplňován standardizovaný dotazník, týkající se funkčního klinického stavu (FACT-P).<sup>(15)</sup>

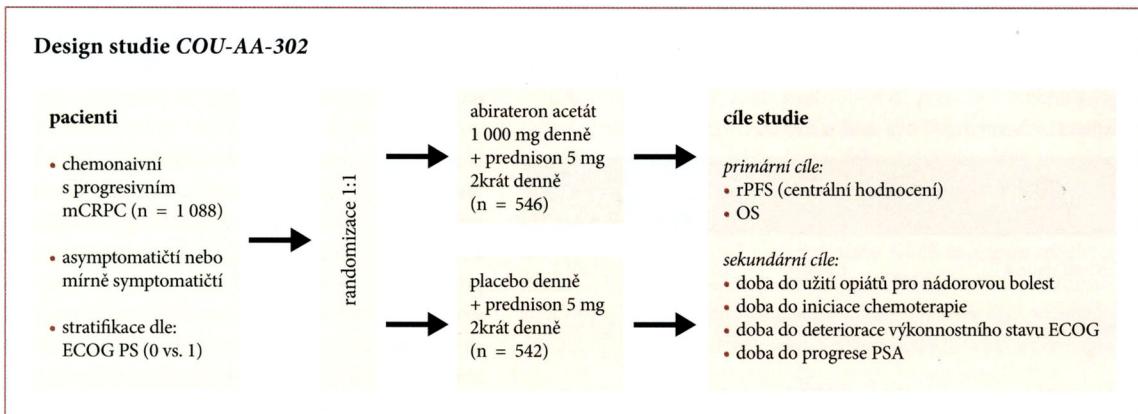
### Charakteristika souboru pacientů

Od dubna 2009 do června 2010 bylo náhodně vybráno 1 088 pacientů k léčbě v rámci studie. Abirateron v kombinaci s prednisonem užívalo 546 z nich, zbylých 542 pacientů užívalo placebo a prednison. Charakteristiky porovnávaných skupin pacientů byly dobře vyvážené.<sup>(15)</sup>

### Primární výstupy studie COU-AA-302

V klinické studii byly stanoveny dva primární cíle – OS a rPFS. Pro primární cíl OS byly naplánovány tři interim analýzy (tabulka 1), pro rPFS jedna interim analýza.

**Obrázek 3:** Design studie COU-AA-302 porovnávající abirateron acetát a placebo u chemonaivních pacientů s progresivním mCRPC



### Doba přežití bez progrese radiografického nálezu

Podle přehledu výsledků radiologického hodnocení během první interim analýzy (12/2010) vedla terapie abirateronem a prednisonem ke snížení rizika progrese radiografického nálezu nebo smrti o plných 57 % (HR 0,43; 95% CI 0,35-0,52; p<0,0001) ve srovnání s terapií placebem a prednisonem. V době druhé průběžné analýzy byl medián přežití bez progrese radiografického nálezu 16,5 měsíce ve skupině pacientů léčených abirateronem a prednisonem versus 8,3 měsíce u pacientů, kterým byl podáván jen prednison s placebo s redukcí rizika rPFS o 47 % (HR 0,53; 95% CI: 0,45-0,62; p<0,0001) při léčbě abirateronem.<sup>(15)</sup> Výsledky třetí průběžné analýzy (16,5 měsíce vs. 8,2; HR 0,52; 95% CI: 0,45-0,6; p<0,0001) potvrdily jednoznačně příznivý terapeutický efekt abirateronu na trvání doby bez progrese radiografického nálezu, a to ve všech specifikovaných podskupinách pacientů.<sup>(16,17)</sup>

### Celková doba přežití

Plánovaná druhá analýza v mezidobí byla provedena ve chvíli, kdy došlo k 333 (43 %) úmrtím sledovaných pacientů, medián doby sledování činil 22,2 měsíce. Více úmrtí bylo zaznamenáno ve skupině pacientů, kterým byly podávány placebo a prednison. V této skupině v době druhé průběžné analýzy zemřelo 186 z celkových 542 pacientů, tedy 34 %. Ve skupině pacientů, kterým byl podáván abirateron a prednison, oproti tomu zemřelo 147 z celkových 546, tj. 27 % pacientů zahrnutých do této skupiny. Pozitivní efekt léčby na celkové přežití byl zaznamenán napříč všemi prespecifikovanými skupinami pacientů. Medián doby celkového přežití v době druhé interim analýzy ve skupině abirateron-prednison nebyl dosažen, zatímco ve skupině placebo-prednison byl 27,2 měsíce. Ve skupině pacientů léčených kombinací abirateronu a prednisonu bylo riziko úmrtí sníženo o 25 % (HR 0,75; 95% CI 0,61-0,93; p=0,01). Předem stanovená hranice statistické významnosti sice nebyla tímto výsledkem dosažena, ale je zde zřejmý silný trend k lepšímu přežívání pacientů léčených abirateronem. Celkový účinek abirateronu byl jednoznačně příznivý ve všech předem definovaných podskupinách.

Na základě výsledků druhé průběžné analýzy byla na doporučení nezávislé monitorovací komise studie odslepena a pacientům na placebo byla nabídnuta aktivní léčba, tzv. cross-over pacientů.<sup>(15)</sup> Následná třetí interim analýza byla provedena v době, kdy došlo k 434 úmrtím. Medián doby sledování činil v té době 27,1 měsíce. Ve skupině léčené abirateronem došlo k prodloužení celkového přežití o 5,2 měsíce oproti kontrolní skupině (35,3 m. vs. 30,1 m.) s redukcí rizika úmrtí o 21 % (HR 0,79; 95% CI 0,66-0,96; p=0,0151) a prokazatelným benefitem u všech predefinovaných skupin pacientů.<sup>(17)</sup>

### Další sledované cíle léčby

Kombinace abirateron-prednison vedla u pacientů ke **snižení rizika**

**ztráty celkové tělesné výkonnosti** posuzované dle ECOG skóre až o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,72-0,94; p=0,0052). Zatímco u pacientů léčených abirateronem byla průměrná doba ke ztrátě celkové výkonnéosti 12,3 měsíce, u pacientů, jimž byl podáván pouze prednison, to bylo 10,9 měsíce. K **zahájení cytotoxické chemoterapie** bylo nutno přistoupit v průměru po 26,5 měsíce u pacientů léčených abirateronem, ale již po 16,8 měsíce u pacientů, jimž byl podáván pouze prednison (HR 0,61; 95% CI 0,51-0,72; p<0,0001) Významný účinek abirateronu byl pozorován také v **prodloužení doby do nasazení opiátorových preparátů** pro léčbu bolesti. Zatímco u pacientů léčených abirateronem nebyl medián dosažen, u pacientů léčených pouze prednisonem byl interval 23,7 měsíce (HR 0,71; 95% CI 0,59-0,85; p=0,0002). U pacientů léčených abirateronem a prednisonem v mediánu docházelo k nárůstu PSA až po 11,1 měsíce, zatímco ve skupině placebo-prednison k nárůstu PSA docházelo již po 5,6 měsíce, což je snížení míry rizika o 50 % (HR 0,50; 95% CI 0,43-0,58; p < 0,0001). (Tabulka 2)

### Bezpečnost abirateron acetátu<sup>(15)</sup>

Celkový výskyt nežádoucích účinků třetího a čtvrtého stupně v registrační studii COU-AA-302 byl porovnatelný v obou skupinách, přičemž tyto byly nahlášeny u 48 % pacientů ze skupiny abirateron-prednison a u 42 % pacientů ze skupiny placebo-prednison. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 33 %, resp. u 26 % pacientů ve jmenovaných skupinách a události vedoucí ke smrti se objevily u 4 % pacientů, jimž byl podáván abirateron, oproti 2 % pacientů ze skupiny na placebo. Mezi nežádoucí účinky pozorované více ve skupině léčené abirateronem patřily zejména únava, bolesti kloubů a otoky dolních končetin.

Hepatotoxicita třetího a čtvrtého stupně definovaná jako reverzibilní zvýšení hladin aminotransferáz se vyskytla u 8 % pacientů léčených abirateronem a u 3 % pacientů ze skupiny léčené pouze prednisonem. Ani v jedné z těchto skupin nenastalo úmrtí žádného z pacientů na nežádoucí účinky spojené s hepatotoxicitou.

Přerušení léčby či modifikace dávky z důvodu nežádoucího účinku byly nutné u 19 % pacientů s abi-

# Článek

Tabulka 2: Výsledky třetí interim analýzy studie COU-AA-302

Hodnocený parametr (měsíce)	AA	Placebo	HR (95% CI)	P
<i>primární</i>				
celkové přežití (OS)	35,3	30,1	0,79 (0,66; 0,96)	0,0151
doba přežití bez radiografické progrese (rPFS)	16,5	8,2	0,52 (0,45; 0,61)	< 0,0001
<i>sekundární</i>				
doba do iniciace chemoterapeutické léčby	26,5	16,8	0,61 (0,51; 0,72)	< 0,0001
doba do progrese PSA	11,1	5,6	0,50 (0,43; 0,58)	< 0,0001
doba do užití opiátů pro nádorovou bolest	NR	23,7	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
doba do deteriorace klinického stavu dle ECOG	12,3	10,9	0,83 (0,72; 0,94)	0,0052

rateronem a u 12 % při podávání samotného prednisonu. V obou studijních skupinách byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k úmrtí, ty, jež byly ve vztahu k progresi onemocnění. Nežádoucí účinky klasifikované jako srdeční obtíže byly zaznamenány u 19 % pacientů ze skupiny léčené abirateronem a u 16 % pacientů ze skupiny léčené placebem. Nežádoucí účinky spojené s toxicitou mineralokortikoidů byly rovněž častější ve skupině abirateron-prednison než ve skupině placebo-prednison, a to včetně hypertenze (22 % versus 13 %), hypokalémie (17 % versus 13 %) a zadržování tělesných tekutin nebo otoků (28 % a 24 %) a byly většinou klasifikovány jako nežádoucí účinky prvního nebo druhého stupně.

## Výsledky

Ve studii COU-AA-302, zahrnující muže s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty bez předchozí chemoterapie docetaxelem, vedla léčba abirateronem k prodloužení doby přežití bez progrese radiografického nálezu (medián 16,5 měsíce do progrese nálezu ve srovnání s 8,3 měsíce) v porovnání s terapií placebem a prednisonem a byl zaznamenán silný trend k prodloužení celkového přežití pacientů na aktivní léčbě. U pacientů léčených abirateronem bez předchozí chemoterapie byl zaznamenán pozdější nástup léčby bolesti opiatovými analgetiky a pozdější zahájení cytotoxické chemoterapie, delší doba uchování celkové tělesné kondice pacienta a dále opožděný nárůst hladiny

PSA, opožděný nástup bolesti a delší zachování kvality života.<sup>(15)</sup>

Na základě výsledků monitorování bezpečnosti a účinnosti препáratu bylo během druhé průběžné analýzy jednomyslně schváleno odslepení studie, jež posléze proběhlo v únoru 2012.

Proporce mužů s PSA odpovědí a doba k nárůstu hladiny PSA byly u mužů ve skupině abirateron-prednison konzistentní s výsledky předchozích studií první a druhé fáze. Navíc bylo v době druhé průběžné analýzy jasné patrné, že užívání abirateronu je prospěšné pro celkovou dobu přežití pacienta. Dosavadní výsledky studie COU-AA-302 ukazují jednoznačný přínos terapie abirateronem u mužů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří ještě nebyli léčeni chemoterapií. Toto zjištění zahrnuje prodloužení doby přežití bez progrese radiografického nálezu a prodloužení celkové doby dožití a dále také pro klinickou praxi další příznivé sekundární výhody jako například oddálení nutnosti chemoterapie a opiatové léčby bolesti a v neposlední řadě pacienty zaznamenanou zvýšenou kvalitu života. Finální analýza registrační studie je očekávána v průběhu roku 2014.

## Závěr

Karcinom prostaty je v ČR nejčastější nádorové onemocnění u mužů. Na základě údajů z Národního onkologického registru se odhaduje, že v roce 2014 bude jen v České republice karcinom prostaty nově diagnostikován u více než 9 000 pacientů. Více než tisíc mužů bude mít v době diagnózy metastatické postižení, které časem dospěje do stadia kastrační rezistence, což znamená významnou zátěž zdravotnického systému. O to více vyniká závažnost problematiky léčby tohoto onemocnění. Povzbudivé výsledky registrační studie COU-

-AA-302 s abirateronem znamenají pro pacienta možnost oddálení chemoterapie docetaxelem a prodloužení jeho života a jsou zároveň významným mezníkem i pro každodenní klinickou praxi.

prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.  
Urologická klinika 1. lékařské fakulty  
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze  
e-mail: tomas.hanuš@lf1.cuni.cz

## Literatura

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. (Erratum, CA Cancer J Clin 2011;61:134.)
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-59.
3. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419-24. (Erratum, N Engl J Med 1989;321:1420.)
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513-20.
6. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.
7. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol 2009;27:5431-8.
8. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol 1997;15:382-8.
9. Engel-Nitz NM, Alemayehu B, Parry D, Nathan F. Differences in treatment patterns among patients with castration-resistant prostate cancer treated by oncologists versus urologists in a US managed care population. Cancer Manag Res 2011;3:233-45.
10. Harris V, Lloyd K, Forsey S, Rogers P, Roche M, Parker C. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;23:706-8.
11. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983-92.
12. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:3742-8.
13. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. J Clin Oncol 2010;28:1481-8.
14. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. Clin Cancer Res 2011;17:4854-61.
15. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:1388-148.
16. Hoy SM. Abiraterone Acetate: A Review of Its Use in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Drugs 2013;73: 2077-2091.
17. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisolone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy (COU-AA-302). J Clin Oncol 2013;31(15 Suppl.1).