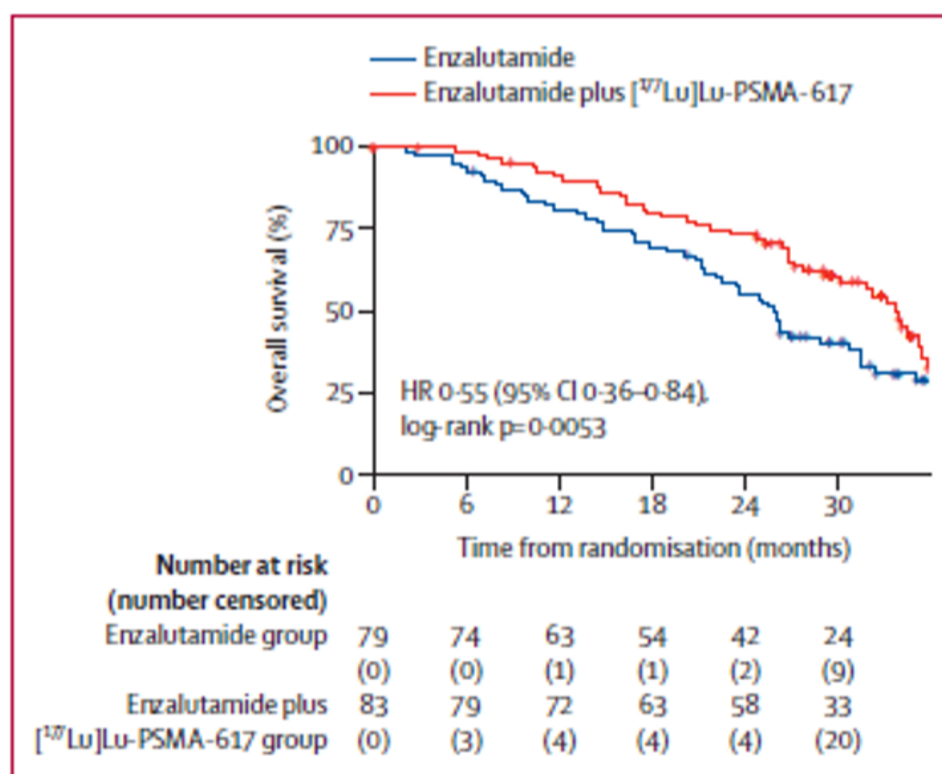


Overall survival and quality of life with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial



Summary

Interim analysis of the ENZA-p trial showed improved prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival with the addition of lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]Lu-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-617 to enzalutamide as first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Here, we report the secondary endpoints of overall survival and health-related quality of life (HRQOL) with longer follow-up.

Background:

Interim analysis of the ENZA-p trial showed improved prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival with the addition of lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]Lu-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-617 to enzalutamide as first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Here, we report the secondary endpoints of overall survival and health-related quality of life (HRQOL) with longer follow-up.

Methods:

ENZA-p was a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial done at 15 hospitals in Australia. Participants were men aged 18 years or older who had not previously been treated with docetaxel or androgen receptor pathway inhibitors for metastatic castration-resistant prostate cancer, gallium-68 [⁶⁸Ga]Ga PSMA-PET-CT-positive disease, an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–2, and at least two risk factors for early progression on enzalutamide. Participants were randomly assigned (1:1) by a centralised, web-based system using minimisation with a random component to stratify for study site, disease burden, early docetaxel, and previous treatment with abiraterone. Treatment was oral enzalutamide 160 mg daily alone or with adaptive-dosed (two or four doses) intravenous 7.5 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 every 6–8 weeks. The primary endpoint was prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival, which has been previously reported. Overall survival, defined as the interval from the date of randomisation to date of death from any cause, or the date last known alive, and HRQOL were key secondary endpoints. HRQOL was assessed with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) and the Patient Disease and Treatment Assessment Form. For HRQOL analyses, deterioration-free survival was measured from randomisation until the earliest occurrence of death, clinical progression, discontinuation of study treatment; or a worsening of 10 points or more from baseline in physical function, or in overall health and QOL. Analyses of these secondary endpoints were prespecified and are by intention to treat. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04419402, and follow-up is complete.

Findings:

Between Aug 17, 2020, and July 26, 2022, 79 patients were randomly assigned to enzalutamide and 83 to enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. 96 deaths were reported after a median follow-up of 34 months (IQR 29–39): 53 (67%) in the enzalutamide group and 43 (52%) in the enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 group. Overall survival was longer in the enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 group than the enzalutamide group (median 34 months [95% CI 30–37] vs 26 months [23–31]; HR 0.55 [95% CI 0.36–0.84], log-rank $p=0.0053$). HRQOL was rated by 154 (95%) of 162 participants. Deterioration-free survival at 12 months and stratified log-rank p values favoured enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 for both physical function (median 10.64 months [95% CI 7.66–12.42] vs 3.42 months [3.19–7.89]; HR 0.51 [95% CI 0.36–0.72], log-rank $p<0.0001$) and overall health and QOL (8.71 months [6.41–11.56] vs 3.32 months [3.09–5.26]; HR 0.47 [95% CI 0.33–0.67], log-rank $p=0.0001$). Mean scores for pain until progression favoured enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 over enzalutamide (difference 7.3 [95% CI 1.6–12.9]; $p=0.012$). Mean scores for fatigue until progression favoured enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 over enzalutamide (difference 5.9 [95% CI 1.1–10.7]; $p=0.016$). The frequency of self-rated xerostomia was lower in the enzalutamide group than in the enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 group (43 [57%] of 75 vs 58 [74%] of 78; $p=0.039$), and scores were not significantly different between groups for all other domains. Grade 3–5 adverse events occurred in 35 (44%) of 79 patients in the enzalutamide group and 37 (46%) of 81 patients in the enzalutamide plus [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 group. No deaths were attributed to study treatment in either group.

Interpretation:

The addition of [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 to enzalutamide was associated with improved survival and some aspects of HRQOL in patients with high-risk metastatic castration-resistant prostate cancer. Our findings warrant phase 3 evaluation of adaptive-dosed [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 in combination with androgen receptor pathway inhibitors in people with metastatic prostate cancer.

要約 (Summary)

ENZA-p試験の中間解析により、ルテチウム-177 ([¹⁷⁷Lu]Lu) 標識PSMA-617 をエンザルタミドに併用することで、前立腺特異抗原 (PSA) 無増悪生存期間 (PFS) が改善 することが示された。本報告では、より長期の追跡調査を基に、全生存期間 (OS) および健康関連の生活の質 (HRQOL) に関する副次評価項目を報告する。

方法 (Methods)

ENZA-p試験は、オーストラリアの15病院で実施された多施設共同、非盲検、ランダム化第2相試験 である。対象は、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の男性で、ドセタキセルやアンドロゲン受容体経路阻害剤による治療歴がなく、⁶⁸Ga-PSMA-PET-CTで陽性 と診断され、ECOGパフォーマンスステータスが0~2 であり、エンザルタミド単独療法での早期進行リスク因子を2つ以上有する 患者であった。

対象者は、ウェブベースの中央システム により、1:1の割合でランダムにエンザルタミド単独群 またはエンザルタミド+ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617併用群 に割り付けられた。併用群では、7.5GBqの[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617を6~8週間ごとに2回または4回投与 した。

主要評価項目はPSA無増悪生存期間 (PFS) であり、これは既に報告済みである。本報告では、全生存期間 (OS) とHRQOLを主要な副次評価項目として解析した。OSは、無作為化日から全死因による死亡日または最後に生存が確認された日までの期間 と定義された。HRQOLの評価には、EORTC QLQ-C30 (欧州がん研究治療機構QOL質問票) およびPatient Disease and Treatment Assessment Form を使用した。

HRQOLの悪化を評価する**「悪化なし生存期間 (Deterioration-free survival) 」** は、無作為化から死亡、臨床的進行、治療中止、または身体機能や全体的健康・QOLのスコアが10ポイント以上悪化した最初の時点 までの期間と定義された。本解析は、事前に規定された意図通りの治療解析 (ITT解析) に基づいて実施された。本試験はClinicalTrials.gov (NCT04419402) に登録されており、追跡調査は完了している。

結果 (Findings)

2020年8月17日~2022年7月26日の間に、エンザルタミド単独群79人、エンザルタミド+ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617併用群83人が無作為化された。中央値34か月 (四分位範囲: 29~39か月) の追跡期間中に96人が死亡 (エンザルタミド単独群53人 [67%]、併用群43人 [52%]) した。

全生存期間 (OS) は併用群で有意に延長し、

- ・併用群: 34か月 (95%CI: 30-37か月)
- ・単独群: 26か月 (95%CI: 23-31か月)
- ・ハザード比 (HR) : 0.55 (95%CI: 0.36-0.84) 、 p=0.0053

HRQOLは、162人中154人 (95%) が評価した。12か月時点の悪化なし生存期間は、身体機能・全体的健康/QOLの両方で併用群が優れていた。

- ・身体機能: 併用群10.64か月vs.単独群3.42か月 (HR0.51、95%CI0.36-0.72、p<0.0001)
- ・全体的健康/QOL: 併用群8.71か月vs.単独群3.32か月 (HR0.47、95%CI0.33-0.67、p=0.0001)

また、疼痛および疲労のスコアは、進行までの期間において併用群の方が良好であった。

- ・疼痛スコア改善: 併用群の方が有意に良好 (差7.3、95%CI1.6-12.9、p=0.012)
- ・疲労スコア改善: 併用群の方が有意に良好 (差5.9、95%CI1.1-10.7、p=0.016)

一方で、自己評価による口渇症 (xerostomia) の発生頻度は併用群で高かった (エンザルタミド単独群57%vs.併用群74%、p=0.039) 。その他の領域では両群に有意な差はなかった。

グレード3~5の有害事象 (AE) は、両群で同程度に発生した。

- ・エンザルタミド単独群：79人中35人（44%）
- ・エンザルタミド+[177Lu]Lu-PSMA-617併用群：81人中37人（46%）

試験治療に関連する死亡はどちらの群でも報告されなかった。

解釈 (Interpretation)

[177Lu]Lu-PSMA-617をエンザルタミドに併用することで、全生存期間（OS）の延長およびHRQOLの一部改善が確認された。この結果は、転移性前立腺癌に対するアンドロゲン受容体経路阻害剤と適応投与された[177Lu]Lu-PSMA-617の併用療法を、今後の第3相試験でさらに評価する意義を示唆している。

セラヨコ・トーク



- ・エンザ+Lu群の方がfatigue scoreが良いのはなぜだろう？
エンザでfatigueを訴える患者さんは多い印象だけど
- ・Luで病状が改善するからでしょうか？
- ・Lu治療にも初期の倦怠感があるよね。。