

BEHANDELARSENAAL VOOR MHSPC UITGEBREID

Wat is de toegevoegde waarde van apalutamide?

De NVMO-commissie BOM geeft een positief advies voor apalutamide als behandeling van patiënten met een gemetastaseerd hormoon-gevoelig prostaatacarcinoom (mHSPC).¹ Wat is de toegevoegde waarde van dit medicament?

Apalutamide is het derde middel voor de indicatie mHSPC dat een positief advies krijgt. Eerder kregen het chemotherapeutikum docetaxel en de CYP17-remmer abirateron (in combinatie met prednison) positieve adviezen voor deze indicatie.²⁻⁴

Docetaxel, abirateron en enzalutamide

Patiënten met mHSPC worden sinds jaar en dag behandeld met serum-testosteronverlagende therapie. In 2015 werd bekend dat toevoegen van docetaxel aan testosteronverlagende therapie bij patiënten met hoogvolumeziekte resulteerde in een langere tijd tot ontwikkelen van castratieresistentie en in een langere overleving. Deze resultaten werden een jaar later door de STAMPEDE-studie bevestigd. Later lieten studies met abirateron vergelijkbare resultaten zien.

In de CHARTED-studie werd aannemelijk gemaakt dat het voordeel lag bij patiënten met een hoog volume aan metastasen. In 2017 toonde de LATITUDE-studie aan dat patiënten met een bij diagnose gemetastaseerd prostaatacarcinoom en een hoog risico op falen van testosteronverlaging alleen, die behandeld werden met abirateron, een langere tijd tot castratieresistentie en een betere overleving hadden dan patiënten die alleen met testosteronverlagende therapie werden behandeld. Ook deze resultaten werden door STAMPEDE bevestigd. Daarmee werd abirateron de tweede behandeloptie voor deze patiëntengroep. Inmiddels heeft ook enzalutamide werkzaamheid laten zien in een vergelijkbare patiëntengroep in de ENZAMET-studie.

Chemotherapie of antihormonale therapie?

De behandelresultaten van docetaxel en abirateron zijn niet direct met elkaar vergeleken, maar een indirecte vergelijking van de studiearmen van STAMPEDE laten geen grote verschillen zien in

progressievrije (PFS) en totale overleving (OS) tussen docetaxel en abirateron. Ook de hoeveelheid bijwerkingen van graad 3-4 bij de met docetaxel en een antihormonaal middel behandelde mHSPC-patiënten is vergelijkbaar, maar van geheel andere aard. De met docetaxel behandelde patiënten ervaren toxiciteit alleen tijdens de 6 kuren, terwijl de met abirateron en enzalutamide behandelde patiënten gedurende langere tijd een kans hebben op toxiciteit. Onderzoek naar kwaliteit van leven heeft laten zien dat met docetaxel behandelde patiënten kwaliteit inleveren tijdens de behandeling, maar daarna weer snel herstellen. Daarentegen verandert de kwaliteit van leven van met abirateron en enzalutamide behandelde patiënten weinig. De kortere duur van de behandeling, maar ook het grote verschil in kosten hebben ertoe geleid dat er een zekere voorkeur bestaat voor behandeling van mHSPC-patiënten met docetaxel.

Apalutamide

Anders dan abirateron verlaagt apalutamide de serum-testosteronniveaus niet, maar is het een krachtige directe remmer van androgeenreceptor-signalerings. Het middel remt binding van testosteron aan de androgeenreceptor, remt de dimerisatie van de receptor en de binding aan regulerende DNA-sequenties. De werking is hiermee gelijk aan die van enzalutamide, maar apalutamide zou effectiever zijn. Apalutamide is door de FDA en EMA goedgekeurd voor de behandeling van mHSPC en, op basis van de SPARTAN-studie, voor de zeldzame entiteit niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom.

TITAN-studie

Resultaten van de TITAN-studie zijn op de 2019 ASCO Annual Meeting gepresenteerd en in datzelfde jaar in *The New England Journal of Medicine* gepubliceerd. In deze studie werden 1.052 →

mHSPC-patiënten met ten minste één metastase aangetoond op de skeletscan geïnccludeerd. Alle patiënten werden behandeld met testosteronverlagende therapie en 1:1 gerandomiseerd tussen apalutamide en placebo. Bijna 20 procent was eerder voor gelokaliseerde ziekte behandeld en 10 procent was eerder behandeld met docetaxel. De meeste patiënten hadden hoogvolumeziekte volgens de CHARTED-criteria. Na een mediane follow-up van meer dan 22 maanden werd een langere tijd tot radiologische PFS gezien (HR: 0,48) en een betere OS (HR: 0,67); dit waren de coprimaire eindpunten van de studie. Dit voordeel lag zowel bij de patiënten met een hoog als laag volume, maar bereikte bij deze laatste groep geen significantie. In totaal 85 met apalutamide behandelde en 190 met placebo behandelde patiënten ontvingen ten minste één opvolgende behandeling in het castratieresistente stadium. Het aantal bijwerkingen van graad 3 en 4 was niet verschillend tussen de groepen, maar huiduitslag kwam vaker voor in de apalutamide-groep.

Kanttekeningen

Apalutamide is nu het derde middel met een indicatie voor de behandeling van mHSPC. De belangrijkste vraag is nu wat de toevoeging van apalutamide aan de behandel mogelijkheden betekent voor de behandeling van deze patiëntengroep. De studies die een meerwaarde van de genoemde middelen aantoonen zijn moeilijk met elkaar te vergelijken gezien de verschillende populaties geïnccludeerde patiënten, wat betreft wel of geen recidief ziekte, hoog of laag risico, hoog of laag volume en wel of geen docetaxel-behandeling toegestaan. Een kanttekening bij de TITAN-studie is de betrekkelijk korte follow-up en daarmee het geringe aantal patiënten dat aan een behandeling is toegekomen in het castratieresistente stadium van de ziekte. Daarmee wordt de vraag niet beantwoord of vroege behandeling met dit nieuwe antihormonale middel de voorkeur heeft boven latere behandeling. Het percentage patiënten dat ook met docetaxel behandeld werd is laag, maar deze patiëntengroep leek geen voordeel te hebben van de toevoeging van apalutamide. Dit resul-

taat is conform de bevindingen van de ENZAMET-studie, waarin een groter percentage werd voorbehandeld met docetaxel. Alle drie de antihormonale middelen laten beperkte toxiciteit van graad 3-4 zien, maar wel middelspecifieke toxiciteit. Daarnaast hebben de verschillende middelen verschillende interacties met andere geneesmiddelen. Daarmee valt er geen algemene voorkeur aan te geven voor een van de behandelopties. Afhankelijk van het bijwerkingenprofiel en het gebruik van comedicatie kan er een voorkeur bestaan voor een van de antihormonale middelen.

Kosten

De kosten van apalutamide bedragen 3.357,20 euro, wat vergelijkbaar is met de prijs van abirateron, de andere antihormonale optie voor deze indicatie, maar belangrijk hoger dan docetaxel. Aangezien een superieure werkzaamheid, veiligheid of tolerantie niet is aangetoond van deze dure antihormonale middelen boven die van docetaxel, houdt docetaxel een zekere voorkeur. Daarnaast vervalt in september 2022 het patent op abirateron, wat belangrijke consequenties zal hebben voor de prijs van dit middel en daarmee de voorkeur zal krijgen voor patiënten voor wie docetaxel-behandeling niet gewenst is. ←

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Apalutamide toegevoegd aan standaardbehandeling bij primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkarcinoom. *Med Oncol* 2020;23(10):45-9.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatkarcinoom. *Med Oncol* 2005;8(2):47-9.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Docetaxel toegevoegd aan ADT bij hormoongevoelig prostaatkarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(5):33-7.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeen-deprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatkarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(2):37-41.