

Enzalutamide toegevoegd aan standaard-behandeling bij primair gemetastaseerd hormoon-gevoelig prostaatacarcinoom

Inleiding

Sinds de jaren veertig van de vorige eeuw is de standaard-behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd prostaatacarcinoom androgeendepriatietherapie (ADT) in de vorm van chirurgische of chemische castratie, al dan niet in combinatie met een antiandrogeen gedurende enkele weken. Deze behandeling leidt tot een verlaagd testosteron, waardoor de groei van hormoongevoelige prostaatacarcinoomcellen geblokkeerd wordt. Bij fitte mannen worden 6 kuren docetaxel en prednison toegevoegd aan ADT, hetgeen leidt tot een verlenging van de progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS).¹ Ook ADT in combinatie met abirateron en prednison is een effectieve behandeloptie, alhoewel deze behandeling langer duurt en (veel) kostbaarder is.² Recent is hier ook de optie van apalutamide bij gekomen.³⁻⁴

In de hier te bespreken ENZAMET-studie, uitgevoerd in Australië, Canada, Ierland, Nieuw-Zeeland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten, wordt de standaard-behandeling in de vorm van ADT in combinatie met een standaard non-steroïdaal antiandrogeen (met of zonder docetaxel) vergeleken met ADT en enzalutamide bij patiënten met een onbehandeld gemetastaseerd hormoon-gevoelig prostaatacarcinoom.⁵ In mei 2021 is enzalutamide in combinatie met ADT door de EMA goedgekeurd.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom werd in deze studie enzalutamide met ADT (met of zonder docetaxel) onderzocht.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de ENZAMET-studie wordt eerstelijns palliatieve behandeling met ADT en enzalutamide vergeleken met ADT en een non-steroïdaal antiandrogeen, met of zonder docetaxel. In Nederland wordt aan patiënten met hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom vrijwel altijd ADT gegeven met in de eerste paar weken een non-steroïdaal antiandrogeen. Het is ongebruikelijk een non-steroïdaal antiandrogeen langdurig te geven. Deze combinatie is niet superieur aan enkel ADT. Fitte patiënten krijgen daarnaast een behandeling met 6 kuren docetaxel en prednison. Ook is een behandeling met ADT in combinatie met abirateron-prednison of apalutamide tot aan progressie beschikbaar, maar gezien de (zeer hoge) kosten en langdurige behandel-last wordt dit slechts beperkt toegepast in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

ENZAMET is een gerandomiseerde, multicentrische fase III-studie (open label) voor patiënten met een hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0-2 te hebben. Er diende sprake te zijn van metastasen, gevonden op CT- of botscan. ADT was toegestaan mits deze behandeling maximaal 12 weken voorafgaand aan randomisatie gestart was. Ook adjuvante ADT tot een maximale duur van 24 maanden was toegestaan mits dit meer dan 12 maanden voorafgaand aan randomisatie was gestaakt. Patiënten met een voorgeschiedenis of risicofactoren voor insulten werden geëxcludeerd, evenals →

patiënten met een TIA of bewustzijnsverlies minder dan 12 weken voorafgaand aan randomisatie en patiënten met significant actief cardiovasculair lijden in de laatste 3 maanden. Patiënten werden behandeld met ADT en 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met enzalutamide 1 d.d. 160 mg oraal en standaardbehandeling met een non-steroïdaal antiandrogeen (bicalutamide, nilutamide of flutamide) tot aan klinische progressie of ernstige bijwerkingen.

Na inclusie van 88 patiënten (met name in Australië en Nieuw-Zeeland) werd, naar aanleiding van de STAMPEDE-studie en CHARTED-studie¹, upfront behandeling met docetaxel ook toegestaan. Er werd gestratificeerd naar wel of geen behandeling met docetaxel. De keuze om docetaxel toe te voegen werd overgelaten aan de individuele behandelaar. Upfront docetaxel werd gedurende maximaal 6 drieweekelijkse cycli toegediend (75 mg/m²). Vooraf aan randomisatie in de ENZAMET-studie mochten patiënten maximaal 2 cycli docetaxel hebben ontvangen.

Overige stratificatiefactoren waren volume van ziekte (laag versus hoog, waarbij hoog werd gedefinieerd als viscerale metastasen of minimaal 4 botlaesies waarvan 1 laesie gelegen buiten de wervelkolom of het bekken), voorgenomen docetaxel-behandeling (ja versus nee), voorgenomen behandeling met bisfosfonaat (ja versus nee), score op de *Adult Comorbidity Evaluation-27*-lijst (geen of milde comorbiditeit versus matige, ernstige of multipele comorbiditeiten) en participierend centrum.

Dosisaanpassing en behandelonderbreking van enzalutamide waren toegestaan. De behandeling met enzalutamide werd onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of hoger. Herstart met de oorspronkelijke dosis van 160 mg was toegestaan. Ook kon, in overleg met de trialcoördinatoren, met een lagere dosis (120 of 80 mg) herstart worden. Bij een behandelonderbreking van enzalutamide of het non-steroïdaal antiandrogeen langer dan 30 dagen werd de behandeling definitief gestaakt. Bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP2C8 (bijvoorbeeld gemfibrozil) diende de dosis enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg per dag. Bij het staken van sterke CYP2C8-remmers moest de dosis enzalutamide verhoogd worden naar 160 mg. Combinatiebehandeling met medicatie die via CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 gemetaboliseerd worden, werd ontmoedigd. Gebruik van grapefruitsap en sint-janskruid was niet toegestaan. De behandeling met enzalutamide kon ook vroegtijdig worden afgebroken op verzoek van de patiënt, bij klinische verslechtering van de conditie van de patiënt, om veiligheidsredenen of vanwege het starten van een andere oncologische behandeling.

Verplichte comedicatie was calciumcarbonaat (minimaal 500 mg/dag) en vitamine D (minimaal 400 IE/dag). Behandeling met botresorptieremmende medicatie was toegestaan; hiervoor werd gestratificeerd.

Het primaire eindpunt van de studie was OS bepaald vanaf randomisatie tot overlijden of de laatste datum dat een patiënt gedocumenteerd in leven was. Secundaire eindpunten waren PSA-PFS en klinische progressie. PSA-PFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot eerst gedocumenteerde PSA-progressie conform de PCWG2-criteria (Prostate Cancer Working Group) – relatieve stijging van PSA van meer dan 25 procent vanaf nadir en van meer dan 2 ng/ml – klinische progressie, overlijden of datum van laatst gedocumenteerde follow-up zonder PSA-progressie. Klinische progressie werd gedefinieerd als eerste teken van radiologische progressie (volgens evaluatie van PSWG2-botlaesies of *RECIST 1.1*), symptomen gerelateerd aan progressieve ziekte of start van een nieuwe behandeling voor gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Een CT-scan en botscan voor evaluatie werd verricht bij screening en bij PSA-progressie en/of klinische progressie en/of bij einde van de behandeling. Tijdens de behandeling werd de PSA na 29 dagen en nadien iedere 12 weken vervolgd, evenals bij progressie en 30-42 dagen na het einde van de behandeling. Er werd bij elk follow-upbezoek kwaliteit van leven gemeten met de vragenlijsten *EORTC QLQ C-30 PR-25* en *EQ-5D*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v4.02*. Data over vervolghandelingen zijn verzameld.

In het ontwerp van de studie waren er 1.100 patiënten en 470 events nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,75 voor overlijden vast te kunnen stellen. Dit komt overeen met een 65 procent 3-jaarsoverleving in de standaard behandelingsgroep, gebaseerd op twee eerdere studies bij patiënten met castratieresistent prostaatacarcinoom.⁶⁻⁷ In een interim-analyse werd voorzien. De criteria voor de vooraf geplande interim-analyse werden tijdens de studie naar aanleiding van de resultaten met upfront abirateron-behandeling bij gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom² aangepast; de interim-analyse werd in de definitieve versie gepland na 50 en 80 procent van de 470 vooraf gedefinieerde sterftegevallen. De primaire analyses waren gebaseerd op het *intention to treat*-principe. Evaluatie van bijwerkingen vond alleen plaats bij de patiënten die met trialmedicatie werden behandeld. De eerste interim-analyse vond plaats op 28 februari 2019. Tijdens een bijeenkomst van de *independent*

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving geschatte 3-jaars-OS: 80% versus 72% HR: 0,67 (95%-BI: 0,52-0,86); P = 0,002		+
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend (vermoeidheid graad 2) • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Enzalutamide</i> 1% n.v.t. 25% 16,4%	<i>Controlegroep</i> 1% 14% 3,9%	+
			+
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	n.v.t.		
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 3.033,52 mediane behandelduur is nog onbekend		

Resultaten ENZAMET-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

data monitoring committee (IDMC) in maart 2019 (na inclusie van 1.125 patiënten en 235 events; in een later stadium na het opschonen van de data bleek het om 245 events te gaan) werd besloten om op basis van vooraf gestelde criteria de studie te deblinderen en een definitieve analyse te verrichten. Analyses vonden plaats na een mediane follow-up van 34 maanden.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen maart 2014 en maart 2017 werden 1.125 patiënten geïncludeerd door 83 centra in 6 landen: 563 patiënten in de enzalutamide-groep en 562 patiënten in de controlegroep. Op het moment van analyse waren er 245 patiënten overleden. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de leeftijd was gemiddeld 69 jaar en ruim 50 procent had hoogvolumeziekte, waarvan ruim 10 procent op basis van viscerale metastasen.

De Gleason-score was bij ongeveer 60 procent van de patiënten 8-10. Ruim de helft kreeg antiandrogenen voorafgaand aan randomisatie. Docetaxel werd bij 45 procent van de patiënten gepland (bij 61 procent van de patiënten met hoogvolumeziekte en bij 27 procent van de patiënten met laagvolumeziekte), maar werd bij 22 patiënten niet gestart. Docetaxel was bij 17 procent (enzalutamide-groep) en 15 procent (controlegroep) voorafgaand aan randomisatie reeds gestart. De volledige 6 cycli werden toegediend bij 159 van de 243 patiënten (65 procent) in de enzalutamide-groep en bij 181 van de 238 patiënten (76 procent) in de controlegroep.

Het primaire eindpunt OS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de enzalutamide-groep dan in de controlegroep (HR: 0,67 [95%-BI: 0,52-0,86]; P = 0,002). Op het moment van analyse waren er 102 overlijdens in de enzalutamide-groep en 143 overlijdens in de controlegroep. De mediane OS was nog niet bereikt. →

De Kaplan-Meier-schatting van de 3-jaars-OS was 80 procent in de enzalutamide-groep en 72 procent in de controlegroep. De resultaten waren onafhankelijk van geografische regio, ziektevolume, docetaxel-gebruik, gebruik van botresorptieremmende medicatie en comorbiditeit.

Naast de primaire analyse voor OS werden ook de geplande analyses voor PSA-PFS en klinische progressie verricht.

De PSA-PFS-analyse toonde 174 events in de enzalutamide-groep en 333 events in de controlegroep. PSA-PFS was 67 versus 37 procent na 3 jaar (HR: 0,39 [95%-BI: 0,33-0,47]; $P < 0,001$). Ook voor klinische PFS was er een voordeel voor de enzalutamide-groep: in de enzalutamide-groep waren er 167 events en in de controlegroep 320 events. De klinische PFS was 68 versus 41 procent na 3 jaar (HR: 0,40 [95%-BI: 0,33-0,49]; $P < 0,001$). Uit de vooraf geplande subgroep-analyse van de met docetaxel behandelde patiënten (ongeveer 45 procent van de gehele studiepopulatie) bleek dat het behandelings-effect op de OS niet meer statistisch significant was (HR: 0,90 [95%-BI: 0,62-1,31]). Voor de met docetaxel behandelde patiënten waren de PSA-PFS (HR: 0,46 [95%-BI: 0,36-0,60]) en klinische PFS (HR: 0,48 [95%-BI: 0,37-0,62]) wel statistisch significant.

Van de 563 patiënten in de enzalutamide-groep ontvingen alle patiënten ten minste één cyclus. Er wordt geen gedetailleerde dosisreductie beschreven. Behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen door 33 patiënten (16,4 procent) in de enzalutamide-groep en 14 patiënten (3,9 procent) in de controlegroep. In de enzalutamide-groep kregen 7 patiënten insulden. In beide behandelgroepen traden er veel bijwerkingen van graad 3 en hoger op: in de enzalutamide-groep hadden 277 patiënten bijwerkingen van graad 3 (49 procent) en 38 patiënten bijwerkingen van graad 4 (7 procent), en in de controlegroep hadden 194 patiënten bijwerkingen van graad 3 (35 procent) en 40 patiënten bijwerkingen van graad 4 (7 procent). In de enzalutamide-groep overleden 6 patiënten (CVA, acidose, pulmonale oorzaak, myocardinfarct en 2 onbekende oorzaak) en in de controlegroep 7 patiënten (2 sepsis, urineweginfectie, onbekende oorzaak, algemene oorzaak, maagbloeding en hartstilstand). Bijwerkingen van graad 3 en hoger die frequent optraden waren neutropene koorts (enzalutamide versus controle: 7 versus 6 procent), hypertensie (8 versus 4 procent), neutropenie (6 versus 3 procent), vermoeidheid (6 versus 1 procent) en syncope (4 versus 1 procent). Milde vermoeidheid was in de enzalutamide-groep ook meer frequent (465 patiënten waarvan 142 patiënten graad 2; 25 procent) dan in de controlegroep (363 patiënten waarvan 80 patiënten graad 2; 14 procent).

Van de met docetaxel behandelde patiënten hadden er meer patiënten perifere neuropathie in de enzalutamide-groep (graad 2: 24 van de 254 patiënten [9 procent]; graad 3: 3 van de 254 patiënten) dan in de controlegroep (graad 2: 7 van de 246 patiënten [3 procent]; graad 3: 1 van de 246 patiënten). Kwaliteit van leven-analyse in deze studie is (nog) niet gerapporteerd.

Na progressie was de keuze voor vervolgbehandeling aan de patiënt en zijn behandelaar. In de enzalutamide-groep kregen 113 patiënten een vervolgbehandeling en in de controlegroep 271 patiënten. Van de patiënten met klinische progressie kreeg 67 procent (112 van 167 patiënten) in de enzalutamide-groep een of meer vervolgbehandelingen en 85 procent (271 van de 320 patiënten) in de controlegroep. In de enzalutamide-groep werd post-klinische progressiebehandeling gegeven met abirateron bij 46 patiënten (27,5 procent), met docetaxel bij 45 patiënten (26,9 procent), met cabazitaxel bij 34 patiënten (20,4 procent) en met andere behandelingen bij 56 patiënten (33,5 procent). In totaal 55 patiënten kregen geen vervolgbehandeling (32,9 procent). In de controlegroep werd post-klinische progressiebehandeling gegeven met enzalutamide bij 141 patiënten (44,1 procent), met abirateron bij 113 patiënten (35,3 procent), met docetaxel bij 69 patiënten (21,6 procent), met cabazitaxel bij 64 patiënten (20,0 procent) en met andere behandelingen bij 55 patiënten (17 procent). In totaal 49 patiënten kregen geen vervolgbehandeling (15,3 procent). Aangezien per patiënt meerdere vervolgbehandelingen gegeven konden worden, tellen de percentages in beide groepen op tot meer dan 100 procent.

Discussie

In deze internationale gerandomiseerde fase III-studie (open label) wordt een statistisch significant voordeel gezien voor het primaire eindpunt OS van upfront behandeling met ADT en enzalutamide ten opzichte van standaardbehandeling met ADT en een non-steroïdaal antiandrogeen bij patiënten met een primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom (HR: 0,67 [95%-BI: 0,52-0,86]; $P = 0,002$). Het resultaat van dit eindpunt voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Ook de PSA-PFS was langer in de enzalutamide groep: 67 versus 37 procent na 3 jaar (HR: 0,39 [95%-BI: 0,33-0,47]; $P < 0,001$). Daarnaast was ook de klinische PFS beter voor de enzalutamide-groep: 68 versus 41 procent na 3 jaar (HR: 0,40 [95%-BI: 0,33-0,49]; $P < 0,001$). Radiologische beoordeling van progressie werd gedaan met CT- of botscan en niet met een PSMA-PET-scan.

Gedurende de studie bleek dat upfront docetaxel een gunstig effect heeft op de OS, waarna patiënten binnen de studie in beide behandelgroepen ook docetaxel mochten ontvangen. Een vooraf in het protocol gedefinieerde, geplande subgroep-analyse toont geen effect op de OS aan van de combinatie docetaxel-enzalutamide (HR: 0,90 [95%-BI: 0,62-1,31]). Het grootste effect van enzalutamide wordt geobserveerd bij laagvolumeziekte en bij patiënten die niet tevens docetaxel kregen. Wel is er sprake van een effect op de PSA en klinische PFS.

Het hoge percentage patiënten dat na progressie een vervolgbehandeling kreeg, maakt dat er geen verdunning van het behandelingseffect lijkt te zijn door cross-over. In beide groepen kregen evenveel patiënten (ongeveer 30 procent) abirateron. In de castratieresistente setting is abirateron na enzalutamide niet effectief gebleken.⁸

Met deze resultaten is er een nieuwe behandeloptie voor patiënten met een primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom. Naast upfront docetaxel, apalutamide en abirateron tot aan progressie kan nu ook enzalutamide tot aan progressie gegeven worden. De therapeutische meerwaarde van enzalutamide in combinatie met docetaxel is afwezig.

Deze behandeling is (zeer) kostbaar. Er is een recente kosten-effectiviteitsanalyse op basis van de ENZAMET-studie gepubliceerd voor de Verenigde Staten en China. Behandeling met enzalutamide kost ruim 430.000 dollar per gewonnen QALY (dat is voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar) in de Verenigde Staten en ruim 230.000 dollar per gewonnen QALY voor China.⁹ Nederlandse gegevens over kosteneffectiviteit zijn (nog) niet beschikbaar.

Op basis van de resultaten van de ENZAMET-studie, de in dit advies vermelde overwegingen en maatschappelijke verantwoordelijkheid lijkt het realistisch in situaties waar dat geïndiceerd is alleen behandeling met upfront docetaxel te geven.¹⁰

5. Kosten

De behandeling met enzalutamide kost (standaarddosis: 160 mg per dag, 4 tabletten of capsules) 3.033,52 euro per behandelingscyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 5 mei 2021). De mediane behandelduur is nog niet bereikt, zodat de totale kosten niet berekend kunnen worden. Na 36 maanden werd nog 62 procent van de patiënten actief behandeld met enzalutamide. De kosten voor 3 jaar behandeling met enzalutamide bedragen 109.206,72 euro.

Conclusie

In de hier besproken ENZAMET-studie wordt bij patiënten met primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom na een follow-up van mediaan 34 maanden een statistisch significant betere OS gezien na upfront behandeling met ADT en enzalutamide dan na ADT en een non-steroïdaal antiandrogeen (HR: 0,67 [95%-BI: 0,52-0,86]; P = 0,002). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. In de vooraf gedefinieerde subgroep patiënten waarin tevens upfront docetaxel werd gegeven, was er geen sprake van een significant effect op OS (HR: 0,90 [95%-BI: 0,62-1,31]). ←

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Docetaxel toegevoegd aan ADT bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(5):33-7.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeendeprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(2):37-41.
- 3 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Apalutamide toegevoegd aan standaardbehandeling bij primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2020;23(10):45-9.
- 5 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31.
- 6 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Enzalutamide bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom na chemotherapie. *Med Oncol* 2013;16(6):31-5.
- 7 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Enzalutamide voorafgaand aan chemotherapie bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(7):57-9.
- 8 De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, et al; CARD Investigators. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-18.
- 9 Zhang P-F, Xie D, Li Q. Adding enzalutamide to first-line treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Front Public Health* 2021;9:608375.
- 10 Richtlijncommissie Prostaatacarcinoom. Plaatsbepaling richtlijncommissie: wat is de toegevoegde waarde van apalutamide? *Med Oncol* 2020;23(10):51-2.