

# Docetaxel toegevoegd aan androgeen-deprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatcarcinoom

## Inleiding

Sinds de 40'er jaren van de vorige eeuw is de standaardbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom androgeendeprivatietherapie (ADT): chirurgische of chemische castratie al dan niet in combinatie met een antiandrogeen. Deze behandeling leidt tot een verlaagd testosteron, waardoor de groei van hormoongevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geblokkeerd.

Na ontstaan van castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC), gedefinieerd als tumorgroei ondanks een adequaat onderdrukte testosteronconcentratie (50 ng/dl/1,7 nmol/l), is er plaats voor systemische behandeling met docetaxel, gevolgd door hormonale beïnvloeding middels abirateron of enzalutamide of nucleaire therapie met radium-223. Al deze behandelingen zijn eerder door de commissie BOM voorzien van een positief advies.<sup>1-4</sup> Het gebruik van enzalutamide voorafgaand aan chemotherapie is door de commissie BOM voorzien van een positief advies, en het gebruik van abirateron voorafgaand aan chemotherapie kon formeel niet conform de PASKWIL-criteria worden beoordeeld.<sup>5-7</sup>

Recentelijk zijn gegevens beschikbaar gekomen van studies die het inzetten van docetaxel bij hormoongevoelig prostaatcarcinoom hebben bestudeerd.

## 1. Kankersoort en lijnen van behandeling

In deze publicatie worden twee studies besproken: CHARTED en STAMPEDE.<sup>8,9</sup> Beide studies werden uitgevoerd bij mannen met nieuw gediagnosticeerd (en dus per definitie hormoonsensitief) lokaal gevorderd of primair gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met een gevorderd of primair lymfogeen of hematogeen gemetastaseerd prostaatcarcinoom is ADT, hetgeen in beide studies de controlearm is. In STAMPEDE was de minimale duur van de ADT 2 jaar. In het CHARTED-protocol noch -manuscript wordt een duur van ADT genoemd. Het lijkt logisch dat dit continu is, daar alle patiënten in deze studie gemetastaseerde ziekte hadden.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De inclusie in de CHARTED-studie liep van juli 2006 tot december 2012. Mannen met primair gemetastaseerd prostaatcarcinoom werden geïncludeerd. Dit was gedefinieerd als een PA bewezen prostaatcarcinoom of als een combinatie van het klinisch beeld met een verhoogd PSA. Er moest radiologisch bewijs voor gemetastaseerde ziekte zijn en een ECOG-performance van 0-2. Voorafgaande adjuvante ADT was toegestaan tot een maximum van 24 maanden. Progressie vooraf aan inclusie moest dan meer dan 12 maanden na einde van de ADT zijn opgetreden. Actuele ADT (als behandeling van gemetastaseerde ziekte) mocht maximaal 120 dagen voorafgaand aan randomisatie zijn gestart, zonder dat er in deze periode tekenen waren van ziekteprogressie. Stratificatie vond plaats op basis van leeftijd ( $\geq$  /  $<$  70 jaar), performance (0-1 versus 2), al dan niet geplande gecombineerde ADT van meer dan 30 dagen, wel of geen behandeling met middelen ter preventie van SRE (*skeletal related events*) zoals bisfosfonaten of →

denosumab, duur van voorafgaande adjuvante ADT (24 maanden of minder) en uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte: hoog versus laag volume. Hoog volume werd gedefinieerd als viscerale metastasen of 4 of meer botmetastasen waarvan 1 of meer buiten het axiale skelet. Verplichte comedicaatie tijdens de studie was minimaal 500 mg calcium en 400 IE vitamine D.

In STAMPEDE werden patiënten geïncludeerd (oktober 2005 tot maart 2013) met een hematogeen of lymfogeen gemetastaseerd prostaatacarcinoom dan wel hoogrisico lokaal gevorderd prostaatacarcinoom (gedefinieerd als ten minste 2 van de 3 volgende factoren: T<sub>3/4</sub>, Gleason 8-10 en PSA  $\geq$  40 ng/ml). Eerdere behandeling middels in opzet curatieve radicale prostatectomie, radiotherapie of beide was toegestaan, zij het dat er een recidief met de hier benoemde hoogrisico eigenschappen aanwezig diende te zijn. ADT mocht tot 12 weken voorafgaand aan randomisatie gestart zijn.

STAMPEDE is een grote studie die meerdere vragen tegelijk onderzoekt: de waarde van docetaxel, zoals in dit rapport beschreven, maar ook – in een zogenaamd *adaptive multi-arm multistage platform randomised controlled trial* – de waarde van zoledroninezuur, en de waarde van celecoxib (hiervan zijn de data nog niet gepubliceerd). Aanvullende onderzoeksvragen zijn later aan de studie toegevoegd (zie [www.stampedetrial.org](http://www.stampedetrial.org)).

De voor dit rapport van de commissie BOM relevante randomisatie was 2:1 naar ADT of ADT-docetaxel. De resultaten van de zoledroninezuur-arm van de studie zijn geen onderdeel van dit rapport van de commissie BOM. Stratificatie vond plaats op basis van ziekenhuis, leeftijd, aan- of afwezigheid van metastasen, voorgenomen radiotherapie, lymfeklierinvasie, WHO-performance, voorgenomen hormoontherapie en regelmatig gebruik van aspirine of NSAID. Voor beide onderzoeken gold dat patiënten fit moesten zijn voor behandeling met docetaxel met adequate hematologische en biochemische parameters. In beide studies werden 6 driewekelijkse cycli docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) gegeven. Groeifactoren (G-CSF) waren toegestaan. Comedicaatie met prednison was in de CHAARTED-studie niet verplicht; in de STAMPEDE-studie kregen alle patiënten eenmaal daags 10 mg prednison continu tot progressie. Primair eindpunt in beide studies was totale overleving (OS).

Bij CHAARTED werd als secundair eindpunt gekeken naar tijd tot symptomatische of radiologische progressie, tijd tot

castratieresistentie, tijd tot serologische progressie, biochemische respons na 6 en 12 maanden, *adverse events* en verdraagbaarheid van de behandeling, kwaliteit van leven gemeten volgens FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) en bepaling of PSA-stijging een goede maat kan zijn voor klinisch behandelvoordeel of OS. Er werden 2 amendementen in de studie gedaan, beide gericht op het behoud van een 80 procent power om een 33 procent verschil in mediane OS aan te tonen. De eerste aanpassing vond plaats voor uitbreiding van inclusie voor laagvolume gemetastaseerde ziekte, waar er initieel alleen patiënten met hoogvolume ziekte konden worden geïncludeerd. De tweede aanpassing betrof de definitie van progressie, nu ook op basis van stijgend PSA.

Het definitieve en intermediaire eindpunt in STAMPEDE waren respectievelijk OS en *failure free survival*, gedefinieerd als tijd tot biochemische progressie (50 procent PSA-stijging ten opzichte van PSA-nadir binnen 24 weken na start behandeling én een waarde hoger dan 4 ng/ml met bevestiging middels herbepaling), lokale (lymfogene) progressie, systemische (afstands)progressie of overlijden aan prostaatacarcinoom. Met de verwachting dat er in de controlegroep 2 jaar mediane *failure free survival* en 4 tot 5 jaar mediane OS zou zijn, werd uitgegaan van een 25 procent relatieve verbetering (HR: 0,75) voor beide eindpunten, met een 90 procent power en 2,5 procent enkelzijdige alfa.

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

##### CHAARTED

In totaal werden 790 patiënten 1:1 gerandomiseerd. De data voor OS werden tot 23 december 2013 verzameld, met een mediane follow-up van 28,9 maanden. Alle andere data zijn tot 23 december 2014 verzameld. Bij randomisatie waren de mediane leeftijd, ECOG-performance, mate van ziekte-uitbreiding, Gleason-score, PSA bij start van ADT, voorbehandeling, eerdere prostatectomie, radiotherapie en adjuvante ADT gelijk verdeeld over beide groepen. De mediane tijd tussen start van ADT en randomisatie was 1,2 (0,03-3,9) maanden in ADT-docetaxel-groep en 1,3 (0,03-3,9) maanden in de ADT-groep. Van de patiënten kreeg respectievelijk 12,8 en 13,2 procent geen ADT voorafgaand aan randomisatie.

De mediane OS bedroeg 57,6 maanden in de ADT-docetaxel-

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst totale overleving (primair eindpunt)	CHAARTED: 57,6 vs 44 maanden HR: 0,61; 95%-BI: 0,47-0,80; P < 0,001 STAMPEDE: 81 vs 71 maanden HR: 0,78; 95%-BI: 0,66-0,93; P = 0,006	+ + + -
• winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	CHAARTED mediane tijd tot CRPC (biochemisch, symptomatisch of radiologisch) 20,2 vs 11,7 maanden HR: 0,61; 95%-BI: 0,51-0,72 ; P < 0,001 STAMPEDE <i>failure free survival</i> 37 vs 20 maanden HR: 0,61; 95%-BI: 0,53-0,70; P = 0,413 x 10 <sup>-13</sup>	+ + + +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	CHAARTED-studie STAMPEDE-studie	niet bekend niet bekend
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%	< 1%	+
• acuut, ernstig < 25%	tot 6%	+
• chronisch beperkend	onbekend	?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
• geen ernstige deterioratie		+
<b>Impact van behandeling</b>		
• acceptabele behandellast		+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 1.074,13 per 28 dagen totale behandelkosten: € 4.833,60	

Tabel 1. Resultaten van eerstelijns docetaxel bij de primaire behandeling van prostaatcarcinoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

groep en 44,0 maanden in de ADT-groep (HR: 0,61; 95%-BI: 0,47-0,80; P < 0,001). In de groep met hoogvolume gemetastaseerde ziekte bedroeg de mediane OS 49,2 maanden in de ADT-docetaxel-groep en 32,2 maanden in de ADT-groep (HR: 0,60; 95%-BI: 0,45-0,81; P < 0,001). Bij patiënten met laagvolume gemetastaseerde ziekte was het voordeel in OS minder evident (ADT-docetaxel versus ADT: HR: 0,60; 95%-BI: 0,32-1,13; P = 0,11; mediaan niet bereikt). Secundaire eindpunten waren alle in het voordeel

van de ADT-docetaxel-groep en statistisch significant. Van de 287 ADT-patiënten die CRPC ontwikkelden (73 procent van alle patiënten) kregen 137 patiënten (48 procent) docetaxel. Uit deze groep kregen 10 patiënten docetaxel voorafgaand aan de bevestiging van CRPC. In totaal 104 CRPC-patiënten kregen abirateron of enzalutamide (waarvan mogelijk 9 placebo in een andere studie). Van de 238 ADT-docetaxel-patiënten die CRPC ontwikkelden (60 procent van alle patiënten) kregen 54 patiënten →

(23 procent) opnieuw behandeling met docetaxel. In totaal 105 CRPC-patiënten kregen abirateron of enzalutamide (waarvan mogelijk 2 placebo in een andere studie).

### STAMPEDE

In STAMPEDE werden in de voor dit rapport relevante armen respectievelijk 1.184 (ADT) en 592 (ADT-docetaxel) patiënten gerandomiseerd in meer dan 100 ziekenhuizen in Groot-Brittannië en Zwitserland. De data werden tot 4 maart 2015 verzameld. De mediane follow-up was toen 43 maanden (interkwartiel range [IKR]: 30-60). Bij 94 procent van de patiënten was er sprake van een nieuwe diagnose prostaatacarcinoom, en 62 procent had bij eerste diagnose reeds gemetastaseerde ziekte. Van de 6 procent patiënten met recidief had 48 procent gemetastaseerde ziekte. Bij randomisatie waren de mediane leeftijd, uitgangs-PSA, de Gleason-score en radiotherapie als onderdeel van de behandeling gelijkmatig verdeeld over beide groepen.

De mediane OS bedroeg 81 maanden in de ADT-docetaxel-groep en 71 maanden in de ADT-groep (HR: 0,78; 95%-BI: 0,66-0,93;  $P = 0,006$ ). De 5-jaarsoverleving bedroeg respectievelijk 63 en 55 procent. In de groep patiënten met gemetastaseerde ziekte bedroeg de mediane OS 60 maanden in de ADT-docetaxel-groep en 45 maanden in de ADT-groep (HR: 0,76; 95%-BI: 0,62-0,92;  $P = 0,005$ ). De 5-jaars-overleving in deze gemetastaseerde groep bedroeg respectievelijk 50 en 39 procent. Er zijn geen mature OS-data voor de patiënten zonder gemetastaseerde ziekte. Er was geen aanwijzing voor heterogeniteit voor behandelingseffect tussen de vooraf gedefinieerde subgroepen. Het coprimaire eindpunt *failure free survival* bedroeg in de ADT-docetaxel-groep 37 maanden, en de 5-jaars *failure free survival* bedroeg 38 procent. In de ADT-groep bedroeg dit respectievelijk 20 maanden en 28 procent (HR: 0,61, 95%-BI: 0,53-0,70;  $P = 0,413 \times 10^{-13}$ ). Voor *failure free survival* geldt een significant effect van ADT-docetaxel versus ADT bij zowel gemetastaseerde ziekte (HR: 0,61; 95%-BI 0,53-0,71;  $P = 0,283 \times 10^{-10}$ ) als niet-gemetastaseerde ziekte (HR: 0,60; 95%-BI: 0,45-0,80;  $P = 0,283 \times 10^{-3}$ ). Alle secundaire eindpunten (prostaatkankerspecifiek overlijden, optreden van een SRE, gemiddelde tijd tot SRE) waren significant beter in de ADT-docetaxel-groep. Van de 761 patiënten in de ADT-groep (64 procent) die CRPC ontwikkelden kregen 313 patiënten (41 procent) docetaxel,

177 (23 procent) abirateron, 66 (9 procent) enzalutamide, 26 (3 procent) cabazitaxel en 6 (1 procent) radium-223. In de ADT-docetaxel-groep was er sprake van progressie bij 315 (53 procent) patiënten, waarvan er 44 (14 procent) docetaxel kregen, 89 (28 procent) abirateron, 25 (8 procent) enzalutamide, 22 (7 procent) cabazitaxel en 6 (2 procent) radium-223.

Van alle patiënten kreeg 74 procent (CHAARTED) en 77 procent (STAMPEDE) alle 6 cycli docetaxel zonder dosis-modificatie. In beide studies waren frequentie en ernst van bijwerkingen van docetaxel niet anders dan bekend uit populaties met CRPC die docetaxel ontvangen.

### Discussie

In deze twee grote internationale fase III-studies naar het effect van vroege chemotherapie met docetaxel bij hormoon-gevoelig prostaatacarcinoom waarin samen meer dan 2.500 patiënten werden gerandomiseerd, werd een duidelijk verschil in OS gevonden van respectievelijk 13,6 maanden (CHAARTED) en 10 maanden (STAMPEDE) ten faveure van docetaxel toegevoegd aan ADT. Voor patiënten met gemetastaseerde ziekte in STAMPEDE is het OS-overschil 15 maanden, en voor patiënten met hoogvolume gemetastaseerde ziekte in CHAARTED is het OS-verschil 17 maanden. Ook voor de PFS-gerelateerde eindpunten is er in beide studies een duidelijk voordeel voor de combinatiebehandeling. Het verschil in OS blijft gehandhaafd ondanks het feit dat ruim 40 procent van de patiënten in de ADT-groepen van beide studies in de follow-up CRPC ontwikkelt en later dezelfde behandeling krijgt als de (initiële) experimentele arm in de beide studies.

De bijwerkingen van docetaxel zijn hanteerbaar en niet anders dan bij patiënten met CRPC. De dosisintensiteit is adequaat, waarbij ruim twee derde van de patiënten in beide trials de geplande 6 kuren ontving.

De resultaten van CHAARTED en STAMPEDE zijn in contrast met de GETUG-15-studie, die geen OS verschil aantoonde.<sup>10</sup> Ten aanzien van enkele secundaire eindpunten als biochemische en klinische PFS was er in die studie wel een significant voordeel voor docetaxel-behandeling. Een mogelijke verklaring voor dit verschil zou de case-mix kunnen zijn, daar de mediane OS in de ADT-groep van GETUG-15 54,2 maanden was ten opzichte van 44 maanden in CHAARTED en 43 maanden in STAMPEDE.

In STAMPEDE is er in de subgroep van patiënten met

hoogrisico niet-gemetastaseerde ziekte – met gunstiger prognose – (nog) geen significant effect op OS aangetoond. In CHAARTED is er (nog) geen significant verschil in OS in de groep patiënten met laagvolume gemetastaseerde ziekte aangetoond. Voor beide studies geldt dat de gerandomiseerde patiënten merendeels patiënten zijn met een slechtere prognose, zodat er in een subgroepanalyse voor deze groep een hogere power is voor detectie van een statistisch significant verschil. Voor de groep patiënten met laagvolume gemetastaseerde ziekte en de groep met lokaal gevorderd hoogrisico prostaatacarcinoom is het voordeel van de combinatiebehandeling dan ook minder duidelijk aangetoond.<sup>11, 12</sup>

De detectie van metastasen is in beide studies gedaan middels radiologisch onderzoek (conventionele röntgenfoto's, CT- of botscan). De sinds enige tijd beschikbare PSMA-scan (een gallium-PET-scan), die meer sensitief is in de detectie van ossale metastasen, is geen onderdeel geweest in de stadiëring voor selectie van patiënten in beide in dit rapport beschreven studies (inclusieperiode 2005-2013).<sup>13</sup> Deze studies kunnen worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria. De controlearm was ADT, hetgeen standaardbehandeling is voor patiënten met nieuw gediagnosticeerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom.

## 5. Kosten

Kosten voor docetaxel uitgaand van een dosis van 160 mg per kuur (1 ampul 16 ml 10 mg/ml) bedragen 805,60 euro per kuur; dat is 1.074,13 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 10 mei 2016). De geplande en mediane behandelduur in de hier besproken studies was 6 kuren. De totale kosten bedragen 4.833,60 euro.

## Conclusie

De behandeling van patiënten met hormoongevoelig prostaatacarcinoom middels docetaxel kan volgens PASKWIL-criteria worden beoordeeld. Combinatiebehandeling (in eerste lijn) met ADT en 6 kuren docetaxel leidt tot een significante verlenging van de mediane overleving in vergelijking met ADT alleen (CHAARTED: 57,6 versus 44,0 maanden; HR: 0,61; 95%-BI: 0,47-0,80;  $P < 0,001$ ) (STAMPEDE: 81 versus 71 maanden; HR: 0,78; 95%-BI: 0,66-0,93;  $P = 0,006$ ).

Bij patiënten met een hormoongevoelig prostaatacarcinoom is er op basis van de bovenstaande gegevens een indicatie

voor behandeling met 6 kuren docetaxel naast androgeen-deprivatietherapie. De behandeling met docetaxel lijkt van grotere meerwaarde als een patiënt prognostisch ongunstigere kenmerken heeft. ←

## Referenties

- 1 Van Bochove A, Guchelaar HJ, Otter R, et al; NVMO-commissie BOM. Docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2005;8(2):47-9.
- 2 Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. Abirateron bij docetaxelrefractair prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2012;15(1):22-5.
- 3 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Enzalutamide bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom na chemotherapie. *Med Oncol* 2013;16(6):31-5.
- 4 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Radium-223 bij ossaal gemetastaseerd prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(1):35-9.
- 5 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Enzalutamide voorafgaand aan chemotherapie bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(7):57-9.
- 6 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatacarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie. *Med Oncol* 2013;16(4):31-4.
- 7 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Herbeoordeling abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatacarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie. *Med Oncol* 2015;18(7):48-9.
- 8 Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
- 9 James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-77.
- 10 Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.
- 11 Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243-56.
- 12 Tannock IF, Sternberg CN. Many men with castrate-sensitive metastatic prostate cancer should not receive chemotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(3):545-6.
- 13 Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):226-35.