

Klinische plaats abiraterone bij CRPC en toelichting op nieuwe PASKWIL-criteria

De commissie BOM boog zich onlangs over de klinische plaats van abiraterone bij het docetaxelrefractair prostaatcarcinoom. Verder actualiseerden de commissieleden recentelijk de PASKWIL-criteria. De rationale daarachter wordt in een aparte publicatie toegelicht.

Abiraterone bij docetaxel-refractair prostaatcarcinoom

Introductie

Abiraterone is een selectieve remmer van cytochroom P450 c17 (CYP17), dat een belangrijke rol speelt bij de biosynthese van testosteron. Abiraterone remt de androgeensynthese in de testikels, bijniere en in prostaatumoren. In fase-I- en

fase-II-studies toonde abiraterone, al dan niet gecombineerd met prednison, activiteit aan bij patiënten met castraatrefractair prostaatcarcinoom (CRPC), zowel voor als na docetaxelbehandeling.

In de te bespreken studie werden 1.195 CRPC-patiënten, die progressief waren tijdens of na docetaxelbehandeling, in een 2:1 verhouding gerandomiseerd tussen abiraterone en placebo. Het primaire eindpunt van de studie was de totale overleving [1].

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken studie betreft een tweedelijns behandeling (na eerdere behandeling met docetaxel) bij patiënten met CRPC.

2. Vergelijking met referentiebehandeling in Nederland

Voor de Nederlandse situatie kan worden gesteld dat er géén standaard voor de tweedelijns behandeling is. Tot kortgeleden werd, afhankelijk van de conditie en de behandelwens van patiënten, behandeling gegeven in de

vorm van prednison-monotherapie, mitoxantrone of *best supportive care*.

Sinds kort is cabazitaxel te beschouwen als een optie voor tweedelijns therapie voor *fitte* patiënten met een aange- toonde overlevingswinst in vergelijking met mitoxantrone (2,4 maanden overlevingswinst; HR 0,70; 95% CI: 0,59-0,83; $P < 0,0001$). De commissie BOM beoordeelde cabazitaxel in 2011. In de abirateronestudie, die min of meer parallel liep aan de cabazitaxelstudie, was de standaardbehandeling bij deze fitte groep patiënten placebo plus prednison. Deze standaardbehandeling is dus van toepassing op de Nederlandse situatie. Er zijn geen gegevens die cabazitaxel direct vergelijken met abiraterone in de tweede lijn.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De internationale placebogecontroleerde studie, uitgevoerd in 147 ziekenhuizen uit 13 landen in de periode mei 2008 tot juli 2009, is wetenschappelijk goed onderbouwd met een goed geformuleerde rationale. Abiraterone kan serumconcentraties van testosteron bij patiënten die een LHRH-agonist krijgen of die een dubbelzijdige orchiëctomie hebben ondergaan verder verlagen.

Alle patiënten kregen prednison tweemaal daags 5 mg per os zonder onderbreking. Behandeling werd in beide armen gegeven tot progressie. Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving, radiologische respons, PSA-respons en tijd tot radiologische progressie of PSA-progressie volgens van tevoren vastgelegde criteria.

Patiënten met CRPC en aangetoonde progressie volgens de RECIST-criteria dan wel een oplopend PSA aangetoond in ten minste 2 opeenvolgende metingen werden 2:1 gerandomiseerd voor behandeling met abiraterone eenmaal daags 1.000 mg (4 tabletten) of placebo.

Aanvullende inclusiecriteria waren een ECOG-performancestatus 0-2, testosteronconcentratie op castraat-niveau door orchiëctomie of voortgezet LHRH-gebruik en een serumalbumine hoger dan 30 g/l. Specifieke exclusiecriteria waren bestaande leverfunctiestoornissen (AST/ALT $> 2,5$ ULN; > 5 ULN indien levermetastasen aanwezig), actieve of symptomatische virale hepatitis, ongecontroleerde hypertensie of een voorgeschiedenis van ketoconazolgebruik, hypofysaire stoornissen of adrenerge stoornissen of klinisch significant hartlijden.

De studie was opgezet met een 2:1 randomisatie om met een power van 85 procent een verschil in mediane overleving aan te tonen van 15 maanden in de abirateronegroep en 12 maanden in de placebogroep, ofwel een afname in de *hazard ratio* van 20 procent. Daarvoor moesten 1.158 patiënten worden geïncludeerd of 797 sterfgevallen worden waargenomen. Een interimanalyse was gepland na 534 sterfgevallen in de *intention-to-treat* populatie. Bij de eerste geplande interimanalyse adviseerde het onafhankelijke *data monitoring committee* om op basis van de vooraf gestelde criteria de studie te beëindigen.

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

De mediane follow-up voor beide studiegroepen was 12,8 maanden en de geplande interimanalyse werd verricht nadat 333 patiënten in de abiraterone-arm en 219 patiënten in de placebo-arm waren overleden. De mediane overleving bedroeg 14,8 maanden in de abiraterone-arm en 10,9 maanden in de placebo-arm, hetgeen een 35,4 procent afname betekende in het relatieve risico op overlijden (HR: 0,65; 95% CI: 0,54-0,77; $P < 0,001$). Op grond van deze resultaten adviseerde de *data safety and monitoring committee* de blinding te beëindigen en patiënten die placebo kregen de mogelijkheid te bieden om te worden behandeld met abiraterone. De evaluatie van de secundaire eindpunten in de studie toonde een mediane progressievrije overleving van 5,6 maanden in de abiraterone-arm en 3,6 maanden in de placebo-arm (HR: 0,67; 95% CI: 0,59-0,78; $P < 0,001$). Het responspercentage volgens de RECIST-criteria (14 versus 3 procent; $P < 0,001$) en de kans op een PSA-respons (29 versus 6 procent; $P < 0,001$) waren significant hoger in de abiraterone-arm dan in de placebo-arm. Op basis van PSA-metingen was abiraterone geassocieerd met een risico-afname van 42 procent op ziekteprogressie (HR: 0,58; 95% CI: 0,46-0,73; $P < 0,001$). Op basis van radiologische beoordelingen bij patiënten met meetbare of evalueerbare ziekte volgens de RECIST-criteria was abiraterone geassocieerd met een risico-afname van 33 procent op ziekteprogressie (HR: 0,67; 95% CI: 0,58-0,78; $P < 0,001$). Pijnrespons bij patiënten met een uitgangspijnscore van 4 of hoger (44 versus 27 procent; $P = 0,002$) en tijd tot een skeletgerelateerde gebeurtenis (9,9 versus 4,9 maanden) waren beide in het voordeel van abiraterone.

De belangrijkste bijwerkingen van abiraterone waren gerelateerd aan het werkingsmechanisme leidend tot verhoogde plasmaspiegels van mineralocorticoiden en bestonden uit vochtretentie met oedeemontwikkeling, hypokaliëmie en verhoogde bloeddruk. Deze bijwerkingen kwamen significant vaker voor (55 versus 43 procent; $P < 0,001$) in de abiraterone-arm, maar waren grotendeels CTC-graad 1-2. Cardiale bijwerkingen, voornamelijk tachycardie en atriumfibrilleren (13 versus 11 procent; $P = 0,14$), kwamen vaker voor in de abiraterone-arm, maar waren eveneens grotendeels beperkt tot CTC-graad 1-2. Nadat een episode van CTC-graad 4 leverfunctiestoornissen was waargenomen aan het begin van de studie en een protocolamendement leidde tot frequentere controles van de leverfunctieproeven in de eerste 12 weken van studiedeelname, kwamen leverfunctiestoornissen in beide groepen even vaak voor. In de abiraterone-arm had 12 procent van de patiënten een *serious adverse event* dat leidde tot overlijden. In de placebo-arm was dit percentage 15 procent.

Samenvattend

De resultaten van de in deze publicatie besproken studie tonen effectiviteit aan van abiraterone bij de behandeling van

CRPC na eerdere behandeling met docetaxel. Het primaire eindpunt van de studie was *overall survival*, hetgeen in deze fase van de ziekte als relevant kan worden beschouwd. De winst in overleving is significant (3,9 maanden; HR 0,65; 95% CI 0,54-0,77; $P < 0,001$). De toxiciteit van de behandeling is beperkt (met name graad 1 en 2) en hanteerbaar, maar verdient expertise op het gebied van de interne geneeskunde. Bewaking van de leverfuncties in de eerste weken van behandeling is essentieel; met onderbreking en aanpassing van de dosering van abiraterone lijkt hepatotoxiciteit geen belangrijke bijwerking meer. De oraal gegeven therapie is weinig belastend.

Onderzoek naar kwaliteit van leven werd niet verricht. Op basis van de huidige gegevens kan geen uitspraak worden gedaan of in de tweedelijns behandeling van patiënten met CRPC cabazitaxel of abiraterone de voorkeur verdient. Vergelijkende studies zijn (nog) niet gepubliceerd.

5. Kosten

De aanvraag voor vergoeding van abiraterone is ingediend bij het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). De kosten

voor 28 dagen behandeling met 1.000 mg per dag bedragen plusminus 3.300 euro. De mediane behandelduur in deze studie is 8 maanden (26.400 euro).

Conclusie

Bij CRPC-patiënten met progressie van ziekte tijdens of na het gebruik van docetaxel is abiraterone, in vergelijking met placebo en prednison, een effectieve behandeling met aangetoonde overlevingswinst (3,9 maanden; HR 0,65; 95% CI: 0,54-0,77; $p < 0,001$) en een beperkte en hanteerbare toxiciteit.

Referentie abiraterone

1. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364 (21):1995-2005.

Palliatief, effectiviteit		
- winst progressievrije overleving	5,6 vs 3,6 maanden HR: 0,67; 95% CI: 0,59-0,78; $P < 0,001$	+
- winst totale overleving	14,8 vs 10,9 maanden HR: 0,66; 95% CI: 0,55-0,78; $P < 0,001$	+
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	0%	+
- acuut, ernstig < 25%	+	+
- chronisch < 10%	onbekend	?
Kwaliteit van leven		
- geen ernstige deterioratie	niet verricht	?
Impact van behandeling		
- acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+
Kosten	3.300 euro per 4 weken	

Tabel 1. Resultaten studie De Bono et al [1] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.