

Herbeoordeling abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie

Introductie

In 2013 besprak de commissie BOM de COU-AA-302-studie, waarin abirateron plus prednison werd vergeleken met placebo plus prednison bij chemotherapienaïeve mannen met gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom (CRPC).^{1,2} In deze studie werden 1.088 patiënten met progressief CRPC, asymptomatisch of licht symptomatisch, voor eerstelijns behandeling gerandomiseerd tussen abirateron plus prednison en placebo plus prednison. De – gecombineerde – primaire eindpunten waren radiologische progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS). Secundaire eindpunten waren tijd tot opiaatgebruik voor kankergerelateerde pijn, tijd tot start chemotherapie, tijd tot daling in ECOG-performancesstatus en tijd tot PSA-progressie.

Raadpleeg voor details de eerdere rapportage van de commissie BOM.² Aan de hand van deze voortijdig afgebroken studie werd in 2013 door de commissie BOM het volgende geconcludeerd:

'... Bij mannen met progressief CRPC, die geen of weinig klachten hebben, geeft behandeling met abirateron en prednison in vergelijking met prednison alleen een klinisch significante verlenging van de mediane radiologische PFS (16,5 versus 8,3 maanden; HR: 0,53; 95% BI: 0,45-0,62; P < 0,001). Een significante verbetering in OS is niet aangetoond. De bijwerkingen van abirateron zijn hanteerbaar. Op basis van de thans beschikbare gegevens kan abirateron voor CRPC-patiënten die geen of weinig klachten hebben en in een goede conditie verkeren (ECOG-performancesstatus 0-1) niet worden geadviseerd voorafgaand aan chemotherapie...'

Recentelijk werd een update van deze studie gepubliceerd, met nieuwe gegevens ten aanzien van het coprimaire eindpunt OS, tijd tot opiaatgebruik en vervolgbehandelingen.³ In het navolgende zullen alleen de geactualiseerde resultaten van het primaire eindpunt OS en mediane tijd tot opiaatgebruik worden beoordeeld.

Update van de resultaten

Na een mediane follow-up van 49,2 maanden bedroeg de mediane OS in de groep die abirateron plus prednison kreeg 34,7 maanden versus 30,3 maanden in de groep die placebo plus prednison kreeg (HR: 0,81; 95% BI: 0,70-0,93; P = 0,003). Mediane tijd tot opiaatgebruik voor kankergerelateerde pijn was 33,4 maanden (95% BI: 30,2-39,8) in de groep die abirateron plus prednison kreeg versus 23,4 maanden (95% BI: 20,3-27,5) in de groep die placebo plus prednison kreeg (HR: 0,72; 95% BI: 0,61-0,85; P < 0,0001). Data ten aanzien van toxiciteit van behandeling ten tijde van de finale analyse waren niet wezenlijk anders in vergelijking met de interimanalyse.¹

Discussie

De recentelijk verschenen publicatie met de langere follow-up-resultaten van de COU-AA-302-studie bij chemotherapienaïeve CRPC-patiënten met progressieve ziekte maar weinig tot geen klachten toont aan dat er een significant effect is op het tweede primaire eindpunt van deze studie: de OS. Tijdens de eerdere beoordeling door de commissie BOM werden ten aanzien van de beoordeelbaarheid van deze studie kanttekeningen geplaatst die ten dele herziening behoeven. Van belang is dat de data strikt genomen niet kunnen worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria, omdat de standaardarm in de studie niet voldoet aan de

Abirateron bij CRPC zonder voorafgaande chemotherapie	
Zorginstituut Nederland	nog geen beoordeling
Add-on	beschikbaar
Totale behandelkosten	€ 45.054

dagelijkse praktijk in Nederland. Bij CRPC-patiënten zonder klachten wordt immers bij voorkeur afgewacht, terwijl bij symptomatische progressie docetaxel of enzalutamide als eerstelijns behandeling is geïndiceerd.

De reden dat de commissie BOM dit onderwerp opnieuw bespreekt, is omdat in de huidige publicatie ook voor het tweede coprimaire eindpunt significantie is bereikt: ruim 4 maanden winst in OS. Wederom zijn hierbij kanttekeningen te plaatsen:

- Ondanks de – krachtige – controlebehandeling (prednison) is het verschil in OS aanzienlijk. Ter vergelijking: in dezelfde setting – vóór chemotherapie – was de geschatte overlevingswinst van enzalutamide ten opzichte van placebo ruim 2 maanden (32,4 versus 30,2 maanden).⁴
- Er is een aanzienlijk verschil in mediane behandelduur van abirateron voorafgaand aan chemotherapie in vergelijking met abirateron volgend op chemotherapie: 13,8 maanden versus 8 maanden. De overlevingswinst bedraagt – in beide settings – ongeveer 4 maanden.⁵
- Met het beschikbaar komen van diverse nieuwe middelen voor de behandeling van CRPC ontstaat toenemende onduidelijkheid ten aanzien van de (optimale) volgorde van behandelingen. Een exacte plaatsbepaling van abirateron ten opzichte van enzalutamide dan wel docetaxel is niet mogelijk. Feitelijk zijn er nu twee behandelopties voor CRPC-patiënten in een goede conditie (meestentijds asymptomatisch) vóór chemotherapie: abirateron-prednison of enzalutamide.

Kosten

De kosten voor abirateron bedragen voor 1.000 mg gedurende 28 dagen 3.264,80 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 29 september 2015). De gemiddelde behandelduur bedroeg ruim 13 maanden. De Nederlandse Zorgautoriteit heeft de add-on voor deze indicatie goedgekeurd.

Conclusie

Bij mannen met chemotherapienaïef, progressief CRPC, in goede conditie (WHO PS 0-1), die geen of weinig klachten hebben, geeft behandeling met abirateron-prednison in vergelijking met prednison alleen een verlenging van de OS met ruim 4 maanden (34,7 versus 30,3 maanden; HR: 0,81, 95% BI: 0,70-0,93; P = 0,0033). Deze behandeling kan in strikte zin niet volgens de PASKWIL-criteria worden beoordeeld. ←

Referenties

- ¹ Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
- ² Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie. *Med Oncol* 2013;16(4):31-4.
- ³ Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60.
- ⁴ Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
- ⁵ 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.