

Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeendepriatietherapie bij hormoongevoelig prostaatcarcinoom

Introductie

Sinds de veertiger jaren van de vorige eeuw is de standaardbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom androgeendepriatietherapie (ADT): chirurgische of chemische castratie met een GnRH-agonist al dan niet in combinatie met een androgeenreceptorblokker.

Deze behandeling leidt tot een verlaagd testosteron, waardoor de groei van hormoongevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geblokkeerd. Recente gegevens tonen dat toevoeging van 6 kuren docetaxel-prednison aan ADT leidt tot een verlenging van de totale overleving en de progressievrije overleving.¹⁻² De commissie BOM heeft deze behandeling recentelijk beoordeeld.³

Een belangrijk resistentiemechanisme bij prostaatcarcinoom tijdens ADT is androgeenproductie in tumorcellen, deels vanuit steroïdeprecursors die in de bijnier worden aangemaakt.⁴⁻⁵ Middels de remming van CYP17 door abirateron wordt dit afgeremd. Het enzym CYP17 speelt een rol in androgeenproductie in testes, bijnieren en prostaattumorweefsel.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze publicatie worden twee studies besproken: STAMPEDE⁶ en LATITUDE⁷. Beide studies bestudeerden het effect van toevoegen van abirateron en prednison aan standaard ADT bij mannen met nieuw gediagnosticeerd (en dus per definitie hormoonsensitief) lokaal gevorderd of primair gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De huidige standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met een primair gemetastaseerd prostaatcarcinoom is sinds enige tijd ADT met 6 kuren docetaxel-prednison. De standaardbehandeling in Nederland ten tijde van de inclusie in beide studies was echter uitsluitend ADT, hetgeen in beide studies de controle-arm is.

De duur van ADT met een GnRH-agonist in de STAMPEDE-studie was minimaal 2 jaar of werd gegeven tot aan progressie. In de LATITUDE-studie werd ADT tot aan progressie gegeven gericht op een serumtestosteron op castratieniveau (< 50 ng/dl respectievelijk < 1,7 nmol/l).

3. Methoden en kwaliteit van de studies

STAMPEDE

In de STAMPEDE-studie⁶ werden patiënten geïncludeerd (november 2011-januari 2014) met een hematogeen of lymfogeen gemetastaseerd prostaatcarcinoom dan wel lokaal gevorderd hoogrisicoprostaatcarcinoom (gedefinieerd als ten minste 2 van de 3 volgende factoren: cT3/4, Gleason-score 8-10 en PSA > 40 ng/ml). Eerdere behandeling middels in opzet curatieve radicale prostatectomie, radiotherapie of beide was toegestaan, zij het dat een recidief hoogrisicocriteria moest hebben bij patiënten die geen primaire behandeling meer hadden: →

- PSA > 4 ng/ml en PSA-verdubbelingstijd < 6 maanden;
- PSA > 20 ng/ml, lymfekliermetastasen of orgaanmetastasen;
- óf < 12 maanden van totale duur van ADT bij een interval van > 12 maanden sinds voorgaande behandeling.

ADT mocht tot 12 weken voorafgaand aan randomisatie zijn gestart. Exclusie criterium was klinisch significant cardiovasculair lijden (ernstige angina pectoris, recent myocardinfarct of hartfalen).

STAMPEDE is een studie die meerdere vragen tegelijk onderzoekt in een zogenaamde *adaptive multiarm multistage platform randomised controlled trial* (www.stampedetrial.org). De behandelarm met abirateron is toegevoegd naast eerdere behandelarmen (waaronder docetaxel *upfront*), en er wordt gebruikgemaakt van dezelfde controlegroep voor verschillende studievragen.

Patiënten in het hier beschreven deel van de STAMPEDE-studie werden behandeld met ADT of ADT in combinatie met 1.000 mg abirateron plus 5 mg prednison dagelijks (AP). Patiënten met lymfeklier-negatieve niet-metastatische ziekte kregen radiotherapie binnen 6 tot 9 maanden na randomisatie. Voor lymfeklier-positieve patiënten was radiotherapie optioneel.

De randomisatie was 1:1 naar ADT of AP. Stratificatie vond plaats op basis van ziekenhuis, leeftijd (< 70 versus > 70 jaar), aan- of afwezigheid van metastasen, voorgenomen radiotherapie, lymfeklierinvasie, WHO-performancescore, voorgenomen type van hormoontherapie en regelmatig gebruik van aspirine of NSAID.

De geplande duur van behandeling met AP voor patiënten met metastasen en patiënten zonder metastasen zonder geplande radiotherapie was tot aan progressie (PSA-progressie, klinische progressie of radiologische progressie). Bij patiënten zonder metastasen met geplande radiotherapie was de geplande behandelduur 2 jaar of tot ziekteprogressie indien dat binnen 2 jaar optrad.

De primaire eindpunten van de studie waren totale overleving (OS) en *failure free survival* (FFS) gedefinieerd als radiologische progressie, klinische progressie of PSA-progressie of overlijden als gevolg van prostaatacarcinoom. Met de verwachting dat er in de ADT-groep 2 jaar mediane FFS 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.

LATITUDE

In de LATITUDE-studie⁷ werden patiënten geïncludeerd (februari 2013-december 2014) met pathologisch bewezen castratiesensitief hoogrisicoprostaatacarcinoom zonder neuro-endocriene of kleincellige component. Patiënten hadden botmetastasen op een botscan of CT/MRI en daarnaast minimaal 2 van de volgende 3 hoogrisicocriteria: Gleasonscore ≥ 8 , minimaal 3 botlaesies of meetbare viscerale ziekte. Er mocht geen behandeling zijn gegeven behoudens

ADT < 3 maanden vóór randomisatie (LHRH-analoog of orchidectomie al dan niet met eerste generatie androgeen-receptorblokker) of één behandelcyclus met palliatieve radiotherapie of palliatieve chirurgie ter bestrijding van klachten van metastasen.

Patiënten werden behandeld met ADT in combinatie met 1.000 mg abirateron plus 5 mg prednison dagelijks (AP) of ADT in combinatie met placebo.

Randomisatie was 1:1 naar ADT of AP. Stratificatie vond plaats op basis van aan- of afwezigheid van viscerale metastasen en ECOG-performancescore (0-1 versus 2).

Eindpunten van de studie waren OS (tijd van randomisatie tot aan overlijden) en radiologische PFS (tijd van randomisatie tot radiologische progressie volgens *RECIST 1.1* [CT of MRI], volgens PCWG-2-criteria [Prostate Cancer Working Group] [botscan]⁸ of overlijden).

Secundaire eindpunten waren tijd tot *skeletal related event* (SRE) (klinische of pathologische fractuur, myelumcompressie, palliatieve radiotherapie op een botmetastase of chirurgie van een botmetastase), tijd tot progressie (PSA-progressie volgens de PCWG-2-criteria), tijd tot start chemotherapie, tijd tot start van nieuwe behandeling voor prostaatacarcinoom en tijd tot pijnprogressie (toename van pijn ten opzichte van baseline met minimaal 30 procent in 2 opeenvolgende *Brief Pain Inventory-Short Form*-metingen, met minimaal interval van 4 weken). Het significantieniveau was 0,05 met allocatie tussen 2 primaire eindpunten OS (0,049) en radiologische PFS (0,001). Er waren 852 events nodig voor OS voor een HR van 0,81 en een tweezijdige alfa van 0,049, met power van 85 procent. Voor radiologische PFS waren 565 events nodig voor een power van 94 procent en een HR van 0,667 en tweezijdige alfa van 0,001.

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

STAMPEDE

In deze studie werden respectievelijk 957 (ADT) en 960 (AP) patiënten gerandomiseerd in meer dan 100 ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland. De data werden tot

Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeen-deprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	bij behandelduur van 2 jaar: € 85.118

Palliatief, effectiviteit • winst 3-jaars totale overleving (primair eindpunt)	LATITUDE: 66% versus 49% HR: 0,62; 95%-BI: 0,51-0,76; P < 0,001	+
	STAMPEDE: 83% versus 76% HR: 0,63; 95%-BI: 0,52-0,76; P < 0,001	+
• winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	LATITUDE: mediane radiologische PFS 33 versus 14,8 maanden (HR: 0,47; 95%-BI: 0,39-0,55; P < 0,001)	+
	STAMPEDE: <i>failure free survival</i> 3 jaar 75% versus 45% (HR: 0,29; 95%-BI: 0,25-0,34; P < 0,001)	+
ESMO-MCBS-gradering	LATITUDE: onbekend STAMPEDE: onbekend	? ?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	< 1%	+
	12-15% (meer dan controlegroep)	+
	onbekend	?
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie	niet gerapporteerd	?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	2 fase III-studies	+
Medicijnkosten per 28 dagen	€ 3.265 per 28 dagen € 85.118 voor 24 maanden behandeling € 117.037 voor 33 maanden behandeling	

Tabel 1. Resultaten van LATTITUDE-studie en STAMPEDE-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

10 februari 2017 verzameld. De mediane follow-up was 40 maanden. Bij 96 procent (ADT) versus 93 procent (AP) van de patiënten was er sprake van een nieuwe diagnose prostaatacarcinoom. In totaal 53 procent (ADT) versus 52 procent (AP) had bij eerste diagnose reeds gemetastaseerde ziekte. Bij randomisatie was de mediane leeftijd 67 jaar in beide groepen en kreeg 59 procent van de patiënten radiotherapie als onderdeel van de behandeling. Het PSA-gehalte voor start van ADT was in beide groepen vergelijkbaar (ADT mediaan: 56 ng/ml; IQR: 19-165; AP mediaan: 51 ng/ml; IQR: 19-158). De Gleason-score was bij 75 procent (ADT) en 74 procent (AP) van de patiënten 8-10. De mediane behandelduur met AP was 23,7 maanden voor de patiënten met vooraf geplande behandeling van 2 jaar en 33,2 maanden voor de overige patiënten. De mediane OS werd in beide groepen niet bereikt gedurende

de huidige follow-up. De 3-jaars OS was 83 procent (AP) versus 76 procent (ADT) (HR: 0,63; 95%-BI: 0,52-0,76; P < 0,001). Bij patiënten met metastasen was de 3-jaars OS 70 procent (AP) versus 57 procent (ADT) (HR: 0,61; 95%-BI: 0,49-0,75). Bij patiënten zonder metastasen zijn de gerapporteerde gegevens nog immatuur: 3-jaars OS 93 procent (AP) versus 90 procent (ADT) (HR: 0,75; 95%-BI: 0,48-1,18). FFS was langer in de AP-groep. De 3-jaars FFS was 75 procent (AP) versus 45 procent (ADT) (HR: 0,29; 95%-BI: 0,25-0,34; P < 0,001). In alle subgroepen werd het effect van AP op FFS teruggezien. De 3-jaars FFS was voor de subgroep van patiënten zónder metastasen 92 procent (AP) versus 69 procent (ADT) (HR: 0,21; 95%-BI: 0,15-0,31). Ook voor radiologische/klinische progressie of overlijden als gevolg van prostaatacarcinoom (PFS) en optreden van SRE was er significant voordeel van AP boven ADT (3-jaars PFS:

80 procent AP versus 62 procent ADT [HR: 0,40; 95%-BI: 0,34-0,47; $P < 0,001$] en 3-jaars SRE-vrije overleving 88 procent AP versus 78 procent ADT [HR: 0,46; 95%-BI: 0,37-0,58; $P < 0,001$]. Prostaatkankergerelateerd overlijden (vastgesteld middels centrale review) kwam minder vaak voor in de AP-groep dan in de ADT-groep: 76 procent versus 82 procent (HR: 0,58; 95%-BI: 0,47-0,72).

Er was in de ADT-groep sprake van progressie bij 56 procent van de patiënten gedurende follow-up. In de AP-groep was dat bij 26 procent van de patiënten het geval. Behandeling na progressie werd in de ADT-groep relatief vaker gegeven: 89 procent (ADT) versus 79 procent (AP). Hormonale therapie (abirateron of enzalutamide) na progressie werd ook in de ADT-groep vaker gegeven: respectievelijk 22 en 26 procent (ADT: respectievelijk abirateron en enzalutamide) versus respectievelijk 3 en 10 procent (AP: respectievelijk abirateron en enzalutamide). Docetaxel na progressie werd toegediend bij 37 procent (ADT) en 46 procent (AP) van de patiënten.

Bijwerkingen \geq graad 3 werden gerapporteerd bij 33 procent (ADT) en 47 procent (AP) van de patiënten. In de AP-groep overleden 9 patiënten (2 met pneumonie, 2 CVA, 1 met dyspnoe, 1 met luchtweginfectie, 1 leverfalen, 1 longbloeding en 1 thoraxinfectie). In de ADT-groep overleden 3 patiënten (2 myocardinfarct en 1 bronchopneumonie). Van de 1.476 patiënten die geen progressie hadden gedurende de eerste 12 maanden was hypertensie \geq graad 3 de meest frequente bijwerking (15 procent in de AP-groep versus 11 procent in de ADT-groep). Verdere mildere bijwerkingen die meer frequent optraden in de AP-groep dan in de ADT-groep waren hypertensie, ALAT/ASAT-stijging en respiratoire klachten.

LATITUDE

In deze studie werden respectievelijk 602 (ADT) en 597 (AP) patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom gerandomiseerd. Er waren geen significante verschillen in patiëntkarakteristieken, waaronder leeftijd mediaan 67 jaar (ADT) versus 68 (AP), en viscerale ziekten (28 procent in beide groepen). De mediane follow-up was 30,4 maanden.

De mediane behandelduur was respectievelijk 14 maanden (ADT) en 24 maanden (AP). Data werden verzameld tot 31 oktober 2016 voor de eerste interim-analyse, waarna werd besloten tot deblinding en toestaan van cross-over. De mediane OS wordt niet genoemd in het artikel. De 3-jaars OS was 66 procent (AP) versus 49 procent (ADT) (HR: 0,62; 95%-BI: 0,51-0,76; $P < 0,001$). De mediane radiologische PFS bedroeg 33 (AP) versus 14,8 (ADT) maanden (HR: 0,47; 95%-BI: 0,39-0,55; $P < 0,001$). Er was een vergelijkbaar effect in alle vooraf gedefinieerde subgroepen voor beide eindpunten. Ook voor de secundaire eindpunten was er sprake van een significant voordeel van AP ten opzichte van ADT. Er waren respectievelijk 246 (ADT: 41 procent) en 125

(AP: 21 procent) patiënten die behandeling kregen na progressie. De meest frequent gegeven behandeling was docetaxel in beide groepen.

Bijwerkingen \geq graad 3 werden gerapporteerd bij 48 procent (ADT) en 63 procent (AP). Bijwerkingen leidend tot staken van behandeling traden op bij 10 procent (ADT) versus 12 procent (AP) van de patiënten. De mineralocorticoid-gerelateerde bijwerking hypertensie \geq graad 3 trad op bij 10 procent (ADT) versus 20 procent (AP). Hypokaliëmie trad op bij 1,2 procent (ADT) versus 0,8 procent (AP). Andere frequenter optredende bijwerkingen ten gevolge van AP-behandeling waren ALAT/ASAT-stijging, hyperglykemie en cardiale bijwerkingen, waaronder atriumfibrilleren.

Discussie

In deze twee grote vergelijkbare, internationale fase III-studies naar het effect van vroege behandeling met abirateron met lage dosis prednison bij hormoongevoelig prostaatcarcinoom werden samen meer dan 3.000 patiënten gerandomiseerd.

De eindpunten en behandeling in beide studies waren vrijwel identiek, zodat simultane bespreking door de commissie BOM in één rapport gerechtvaardigd is. Er werd in beide studies een duidelijk verschil in absolute 3-jaars OS gevonden van respectievelijk 7 procent (STAMPEDE) en 17 procent (LATITUDE) in het voordeel van abirateron met prednison (AP) toegevoegd aan ADT. In de subgroep patiënten met gemetastaseerde ziekte van de STAMPEDE-studie was het verschil in overleving 13 procent. Ook pijn en botcomplicaties ten gevolge van prostaatcarcinoom kwamen minder vaak voor bij patiënten behandeld met AP. Ernstige bijwerkingen traden weinig op, en de frequentere bijwerkingen waren goed hanteerbaar. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de studiegroepen hebben te maken met symptomen van prostaatcarcinoom en niet met bijwerkingen van abirateron. Er wordt een lagere dosis prednison gegeven in deze studies dan gebruikelijk bij castratieresistent prostaatcarcinoom: 5 mg in plaats van 10 mg. Dit lijkt geen duidelijke invloed te hebben op de frequentie van bijwerkingen en ook niet op de effectiviteit van behandeling.

Het behandeldeffect is meest evident bij patiënten met primair gemetastaseerde ziekte. De LATITUDE-studie includeerde alleen patiënten met gemetastaseerde ziekte. In STAMPEDE had ongeveer de helft van de patiënten lokaal gevorderd hoogrisicoprostaatcarcinoom. Voor FFS is er in de STAMPEDE-studie ook een voordeel van abirateron bij patiënten zonder metastasen; de OS-resultaten zijn nog niet rijp.

Omdat de te verwachten overleving van patiënten met vroegstadiumprostaatcarcinoom meerdere jaren is, verdient ook late toxiciteit, met name cardiovasculaire complicaties, aandacht in deze meestal oudere populatie. Hiervoor is momenteel de follow-up te kort. Het is bekend dat bij mannen die ADT krijgen cardiovasculaire oversterfte optreedt.

Hoe deze resultaten zich verhouden tot de data van *upfront* behandeling middels docetaxel-prednison, zoals in een ander deel van de STAMPEDE-studie en in de CHARTED-studie werden gerapporteerd¹⁻², kan zonder vergelijkende gegevens niet met zekerheid worden beantwoord. In de discussie en de supplementaire data van de LATITUDE-studie staan de lopende studies die de combinatie van ADT met hormonale therapie met of zonder docetaxel (en ook andere middelen) onderzoeken. Resultaten van deze studies moeten hier een antwoord op gaan geven. Tijdens het *ESMO 2017 Congress* in Madrid werd in een presentatie van de gegevens van de STAMPEDE-studie een directe vergelijking gepresenteerd tussen de AP- en docetaxel-cohorten, waarbij AP een langere FFS leek te hebben, terwijl de – nog niet mature – OS-data een trend ten faveure van docetaxel leken te tonen.⁹

De patiëntenpopulatie waarbij een overlevingsvoordeel voor abirateron wordt aangetoond is vergelijkbaar met de populatie waarbij dit voor docetaxel wordt aangetoond. Het is dus niet zo dat er voor patiënten op basis van performance een voorkeur voor een van beide behandelingen kan worden uitgesproken.

De medicijnkosten voor docetaxel *upfront* (4.833,60 euro voor 6 kuren) zijn duidelijk lager dan voor abirateron (85.118 euro voor 2 jaar continu behandelen), mede door de kortere behandelduur. De lange behandelduur met abirateron en het grote aantal patiënten met prostaatacarcinoom dat potentieel in aanmerking komt voor deze behandeling maakt dat kosten een onderdeel van de (maatschappelijke) discussie zouden moeten zijn bij de eventuele introductie van deze behandeling in de dagelijkse praktijk. Met het oog op verantwoord medicatiegebruik kan een voorkeur voor de kortere en goedkopere behandeling middels docetaxel in deze populatie derhalve goed te verdedigen zijn.

De hier besproken studies kunnen worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria. De controlearm was ADT, hetgeen standaardbehandeling was voor patiënten met nieuw gediagnosticeerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom ten tijde van de uitvoering van beide studies.

5. Kosten

De kosten voor abirateron uitgaand van een dosis 1.000 mg per dag (4 tabletten van 250 mg of 2 tabletten van 500 mg) bedragen 3.264,80 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 8 februari 2018). De mediane behandelduur in de hier besproken studies varieerde van 23,7 tot 33,2 maanden.

Conclusie

De behandeling van patiënten met hormoongevoelig prostaatacarcinoom middels abirateron en prednison kan volgens de PASKWIL-criteria worden beoordeeld. ADT met een GnRH-agonist en dagelijks abirateron 1.000 mg met

prednison 5 mg leidt tot een significante verlenging van de OS en PFS in vergelijking met ADT alleen. Het betreft hier de 3-jaars OS- en PFS-gegevens, omdat de mediane cijfers (nog) niet beschikbaar zijn. In een recent rapport van de commissie BOM³ is in een vergelijkbare populatie een vergelijkbare verlenging van OS en PFS gepresenteerd voor 6 kuren docetaxel, met kortere behandelduur en minder kosten. Met het oog op verantwoord medicatiegebruik is een voorkeur voor docetaxel in deze populatie dan ook goed te verdedigen. ←

Referenties

- 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.
- 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, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
- Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Docetaxel toegevoegd aan ADT bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(5):33-7.
- Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-71.
- Yamaoka M, Hara T, Kusaka M. Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4319-24.
- James ND, de Bono JS, Speras MR, et al; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
- Sydes MR, Mason MD, Spears MR, et al. Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476). *Ann Oncol* 2017;28(suppl_5):v605-v649.