

# Darolutamide bij het niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom

## Inleiding

Sinds de veertiger jaren van de vorige eeuw is androgeen-deprivatietherapie (ADT) de standaardbehandeling bij een gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom. ADT wordt bewerkstelligd door chirurgische (orchidectomie) of chemische castratie met een GnRH-agonist of -antagonist, al dan niet in combinatie met een androgeenreceptorblokker. Deze behandeling leidt tot een verlaagd testosteron, waardoor groei van hormoongevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geblokkeerd.

ADT is hiermee een belangrijke behandeloptie bij mannen met een castratiegevoelig prostaatcarcinoom met metastasen, maar wordt in Nederland, in tegenstelling tot andere landen, niet ingezet indien er geen metastasen zijn aangetoond.

Enkel een stijging van het PSA-gehalte zonder aantoonbare metastasen is geen indicatie voor behandeling met ADT.

De enige situatie waarin ADT zonder aangetoonde metastasen van een prostaatcarcinoom wordt gegeven, is als aanvullende behandeling voorafgaand aan en/of volgend op hogedosisradiotherapie voor een lokaal gevorderd prostaatcarcinoom (cT3) met hoge Gleason-score (zogenaamde Bolla-schema).<sup>1</sup>

Darolutamide heeft een anti-androgene werking door directe binding aan de androgeenreceptor (AR) van de tumorcellen en remt daardoor receptortranslocatie, DNA-binding en receptorgemedieerde transcriptie. Darolutamide heeft een lagere penetratie van de bloed-hersenbarrière en een lagere bindingsaffiniteit voor gamma-aminoboterzuur (GABA) receptor type A, dan andere moderne AR-blokkers zoals apalutamide en enzalutamide, en daarmee heeft darolutamide potentieel minder bijwerkingen, met name minder cerebrale bijwerkingen zoals epileptische aanvallen. Darolutamide had in fase I- en II-studies bij patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC) antitumoractiviteit en een mild bijwerkingenprofiel.<sup>2</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze publicatie wordt de ARAMIS-studie besproken.<sup>3</sup> Deze gerandomiseerde fase III-studie bestudeert het effect van darolutamide, toegevoegd aan ADT, op de zogenaamde metastasevrije overleving (MFS) bij mannen met een niet-gemetastaseerd CRPC en een PSA-verdubbelingstijd van 10 maanden of minder.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De huidige standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met een niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom en een oplopend PSA-gehalte zonder klachten is een expectatief beleid.<sup>4</sup> Slechts een zeer beperkt aantal patiënten met een niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom met een oplopend PSA-gehalte heeft een indicatie voor ADT.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De ARAMIS-studie<sup>3</sup> includeerde patiënten met een biochemisch progressief prostaatcarcinoom onder optimale castratie, zonder tekenen van macroscopische ziekte, en een verwachte korte tijd tot ontstaan van symptomatisch gemetastaseerd CRPC, gedefinieerd als een baseline-PSA van 2 ng/ml of hoger en een PSA-verdubbelingstijd van 10 maanden of minder ten tijde van het gebruik van ADT (chemische castratie met een GnRH-agonist of -antagonist of bilaterale orchidectomie) conform de PCWG2-criteria<sup>4</sup>. Patiënten kregen tijdens de screening een botscan en CT- of MRI-scan van de thorax tot en met het bekken om de aanwezigheid van metastasen uit te sluiten. Om voor inclusie in aanmerking te komen moest de performansescore (PS) 0 of 1 zijn. Patiënten mochten geen meetbare ziekte hebben, maar patiënten met vergrote lymfeklieren onder het niveau van de aortabifurcatie kleiner dan 2 cm (N1) mochten wel geïnccludeerd worden. Ook konden patiënten worden →

geïnccludeerd die in hun voorgeschiedenis epilepsie hadden of risicofactoren voor epilepsie hadden.

Patiënten werden dubbelblind 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met darolutamide 2 d.d. 600 mg p.o. (2 d.d. 2 tabletten van 300 mg) of behandeling met placebo.

De medicatie werd zonder onderbreking gebruikt tot volgens het protocol gedefinieerde ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekken van consent. Daarnaast werd de behandeling met de GnRH-agonist of -antagonist gecontinueerd. Stratificatie vond plaats op basis van PSA-verdubbelingstijd (< 6 versus > 6 maanden) en gebruik van botbeschermende middelen (ja versus nee).

Evaluatie vond plaats op dag 1, dag 15, dag 29, week 16 en daarna iedere 16 weken. Deze evaluatie bestond uit een anamnese, een pijninventarisatie met de *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF), PSA-bepaling, analyse van kwaliteit van leven (*FACT-P Prostate Cancer Specific*, *EuroQol Group EQ-5D-3L* en de *EORTC QLQ-PR25*) en ECOG-PS. De beeldvorming, bestaande uit een botscan en CT of MRI van thorax-abdomen-bekken werd iedere 16 weken verricht en zowel door de lokale onderzoeker als geblindeerd, centraal beoordeeld.

Bijwerkingen werden bijgehouden volgens de *CTC-AE v4.03*. Alle gerandomiseerde patiënten die minimaal 1 dosis darolutamide of placebo hadden gehad werden in de veiligheidsanalyse geïnccludeerd.

Het primaire eindpunt van de studie was MFS, hetgeen was gedefinieerd als tijd van randomisatie tot eerste radiologische afstandsmetastasering vastgesteld door onafhankelijke radiologische beoordeling of overlijden ongeacht oorzaak. Bij centrale beoordeling van de uitgangscan bleek er bij enkele patiënten achteraf toch gemetastaseerde ziekte te zijn. Deze patiënten werden wél geïnccludeerd in de primaire analyse van MFS.

Secundaire eindpunten waren OS, tijd tot pijnprogressie (toename van > 2 punten vanaf baseline op de *BPI-SF* of start met opioïden voor kankergerelateerde pijn), tijd tot eerste symptomatisch botcomplicatie (radiotherapie voor pijnbestrijding, nieuwe symptomatische botfractuur, optreden van myelumcompressie of tumorgerelateerde orthopedisch-chirurgische ingreep) en tijd tot start van chemotherapie.

Exploratieve eindpunten waren PFS (tijd van randomisatie tot radiologische progressie, inclusief lokale progressie of ontstaan van nieuwe pathologische klieren, of overlijden ongeacht oorzaak), tijd tot een prostaatkankergerelateerde invasieve interventie, tijd tot start van enige antitumor-behandeling, tijd tot PSA-progressie (gedefinieerd conform PCWG2-criteria<sup>4</sup>) en PSA-respons (daling van 50 procent of meer ten opzichte van baseline), tijd tot verslechtering van de ECOG-PS (toename naar 3 of hoger) en kwaliteit van leven. Bij deelname van 1.500 patiënten (2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met darolutamide en behandeling met placebo) en 385 patiënten die het primaire eindpunt MFS zouden bereiken, had de studie 91 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor het primaire eindpunt MFS of overlijden van darolutamide ten opzichte van placebo vast te kunnen stellen middels een logranktest met een tweezijdige alfa van 0,05. De volledige *intention to treat*-populatie werd geïnccludeerd in de analyse van het primaire eindpunt. De patiënten met metastasen bij baseline werden geteld als event bij randomisatie. Subgroepanalyse van MFS en OS werden gedaan om effect van demografische eigenschappen en baseline-eigenschappen te testen. Analyse van primaire en secundaire eindpunten werden gedaan met het *Cox Proportional-Hazards Model*; PSA-respons en ECOG-PS-verslechtering werden getest middels de *Cochran-Mantel-Haenszel*-test. Secundaire eindpunten werden hiërarchisch getest met een significantie van 0,05, die verdeeld werd tussen de primaire en definitieve analyse (die plaatsvond na 240 overlijdens ongeacht de oorzaak) van de secundaire eindpunten. Het eindpunt OS werd gebruikt voor het bepalen van de verdeling van alfa en significantiedrempel voor de overige secundaire eindpunten. Middels een covariantiemodel werden de kwaliteit van leven-variabelen geanalyseerd.

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

In de ARAMIS-studie werden tussen september 2014 en maart 2018 in 409 ziekenhuizen in 36 landen 1.509 patiënten gerandomiseerd (955 in de darolutamide-groep en 554 in de placebogroep). In de darolutamide-groep

startte 1 patiënt niet met de toegewezen behandeling. De groepen waren goed vergelijkbaar ten aanzien van demografische kenmerken en ziektekenmerken. De mediane leeftijd was 74 jaar, de initiële diagnose was ruim 7 jaar geleden gesteld en de mediane PSA-verdubbelingstijd bedroeg ongeveer 4,5 maanden. Twee derde van de deelnemers had een PS 0. In de darolutamide-groep had 17 procent van de patiënten achteraf bij start al lymfogene metastasen en in de placebogroep was dit bij 29 procent van de patiënten het geval. De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyse op 3 september 2018 bedroeg 17,9 maanden. De mediane behandelduur was in de darolutamide-groep 14,8 maanden en in de placebogroep 11,0 maanden. Op het moment van de primaire analyse kreeg 64 procent van de patiënten in de darolutamide-groep en 36 procent van de patiënten in de placebogroep nog studiemedicatie. Het primaire eindpunt van MFS of overlijden was op het moment van analyse bereikt bij 437 patiënten; bij 221 van de patiënten (23,1 procent) in de darolutamide-groep en bij 216 van de patiënten (39,0 procent) in de placebogroep. De mediane MFS bedroeg 40,4 maanden in de darolutamide-groep en 18,4 maanden in de placebogroep (HR: 0,41 [95%-BI: 0,34-0,50];  $P < 0,001$ ). Het voordeel van darolutamide was aanwezig in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. Een interim-analyse van het secundaire eindpunt OS op dit tijdstip na 136 overlijdens (78 [8,2%] in de darolutamide-groep en 58 [10,5%] in de placebogroep) toonde een niet-statistisch significant lager risico op overlijden in de darolutamide-groep dan in de placebogroep (HR: 0,71 [95%-BI: 0,50-0,99];  $P = 0,045$ ; N.S.). De tijd tot pijnprogressie (mediaan: 40,3 versus 25,4 maanden; HR: 0,65 [95%-BI: 0,53-0,79];  $P < 0,001$ ), tijd tot start van chemotherapie (mediaan: niet bereikt versus 38,2 maanden; HR: 0,43 [95%-BI: 0,31-0,60];  $P < 0,001$ ) en tijd tot botcomplicaties (mediaan: niet bereikt; HR: 0,43 [95%-BI: 0,22-0,84];  $P = 0,01$ ) waren ten faveure van de darolutamide-groep. Van de patiënten die de studiemedicatie stakten (darolutamide 339 patiënten [35,5 procent] en placebo 354 patiënten [63,9 procent]), werden 100 patiënten (29,5 procent) in de darolutamide-groep en 130 patiënten (36,7 procent) in de placebogroep behandeld met andere

voor gemetastaseerd CRPC goedgekeurde medicatie, waarvan in beide groepen ongeveer de helft behandeld werd met docetaxel. De door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven-evaluaties toonden geen verschil tussen de twee behandelgroepen. Bij alle vragenlijsten was er een verschil ten gunste van darolutamide, maar geen van deze verschillen bereikte de grens voor klinische significantie.

Bijwerkingen (graad 3-4) traden op bij 24,7 procent van de patiënten in de darolutamide-groep en bij 19,5 procent van de patiënten in de placebogroep. Er overleden 37 patiënten (3,9 procent) in de darolutamide-groep en 18 patiënten (3,2 procent) in de placebogroep; hiervan was cardiovasculair overlijden de oorzaak bij 16 patiënten (1,7 procent) in de darolutamide-groep en bij 14 patiënten (2,5 procent) in de placebogroep. In totaal stakke 8,9 procent van de patiënten in de darolutamide-groep de behandeling in verband met bijwerkingen. Dit gebeurde bij 8,7 procent van de patiënten in de placebogroep. Er was geen evident verschil in het optreden van specifieke bijwerkingen gerelateerd aan ADT tussen behandeling met darolutamide en placebo, zoals insulten, vallen en fracturen. Er was een hogere frequentie in het totaal aantal bijwerkingen van alle graderingen (graad 1-4) in de darolutamide-groep ten opzichte van de placebogroep. Bijwerkingen die bij meer dan 5 procent van de patiënten voorkwamen waren diarree (6,9 versus 5,6 procent), hypertensie (6,6 versus 5,2 procent), obstipatie (6,3 versus 6,1 procent), pijn in een extremiteit (5,8 versus 3,2 procent), anemie (5,6 versus 4,5 procent) en opvliegers (5,2 versus 4,2 procent). Andere bijwerkingen, die specifiek gerelateerd zijn aan androgeendeprivatie en vaker voorkwamen in de darolutamide-groep, waren vermoeidheid/asthenie (15,8 versus 11,4 procent), rash (2,9 versus 0,9 procent), gewichtsverlies (3,6 versus 2,2 procent), hypothyreoïdie (0,2 versus 0 procent), coronairlijden (3,2 versus 2,5 procent) en hartfalen (1,9 versus 0,9 procent).

## Discussie

De resultaten van de ARAMIS-studie komen sterk overeen met die van de PROSPER-studie en SPARTAN-studie<sup>5</sup>. In deze vrijwel identieke studies werden respectievelijk enzalutamide en apalutamide onderzocht als aanvulling →

op ADT bij mannen met een niet-gemetastaseerd CRPC met oplopend PSA. Vergelijkbare resultaten op MFS, het primaire eindpunt van al deze drie studies, werden gevonden met een HR rond 0,4, maar zonder significant aangetoonde OS-verbetering. Dit uitblijvende effect op OS komt voornamelijk doordat het aantal events hiervoor nog niet voldoende is. Het is opvallend dat in deze studie een gering aantal van de patiënten na staken van studiemedicatie bij optreden van gemetastaseerd CRPC behandeld is met systemische therapie (100 patiënten [29,5 procent] in de darolutamide-groep en 130 patiënten [36,7 procent] in de placebogroep). Het is onduidelijk of dit op grond van de wens van patiënten of van beschikbaarheid van vervolgbehandeling is geweest. Dit beleid komt niet overeen met de Nederlandse praktijk, waar veel vaker chemotherapie, nieuwere hormoontherapie en/of radium-223 ingezet wordt; behandelingen die overlevingswinst geven. Bovenstaande maakt het onwaarschijnlijk dat de hier beschreven vroege inzet van darolutamide ooit een significant aantoonbaar effect op OS zal hebben.

Het behandelen van het PSA bij niet-gemetastaseerde en dus per definitie asymptomatische patiënten lijkt niet de beste keus, waarbij de behandeling gepaard gaat met soms hinderlijke bijwerkingen. Daarnaast wordt in Nederland, zoals eerder gesteld, bij mannen zonder aangetoonde metastasen vrijwel nooit ADT toegepast. Op basis van de zeer beperkte toepasbaarheid van de behandeling met darolutamide voor de Nederlandse situatie en het gebruik van het primaire eindpunt MFS in een situatie waarbij er bij aanvang van de behandeling geen sprake is van aangetoonde metastasen, is deze studie niet volgens de PASKWIL-criteria te beoordelen.

Er zijn geen data van darolutamide bij patiënten met CRPC met metastasen. Met het oog op verantwoord medicatiegebruik is een voorkeur voor een nauwgezette follow-up met het vroegtijdig starten van bewezen levensverlengende behandeling bij progressieve en/of symptomatische metastasering in deze populatie goed te verdedigen. Zie hiervoor ook het in februari 2019 in *Medische Oncologie* gepubliceerde standpunt van de Richtlijnwerkgroep Prostaatacarcinoom.<sup>6</sup>

## Conclusie

Darolutamide geeft bij de behandeling van patiënten met conventionele beeldvorming (botscan en CT-scan) gestadig niet-gemetastaseerd CRPC met PSA-verdubbelingstijd van 10 maanden of minder een uitstel van het ontstaan van macroscopische metastasen van ongeveer 2 jaar (MFS) zonder tot op heden een significant effect op OS.

Op basis van de zeer beperkte toepasbaarheid voor de Nederlandse situatie van de behandeling met darolutamide conform de ARAMIS-studie, en het gebruik van het primaire eindpunt MFS in een situatie waarbij er bij aanvang van de behandeling geen sprake is van aangetoonde metastasen, is deze studie niet volgens de PASKWIL-criteria te beoordelen. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337(5):295-300.
- <sup>2</sup> Fizazi K, Massard C, Bono P, et al; ARADES study group. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975-85.
- <sup>3</sup> Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al; ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-1246.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Apalutamide of enzalutamide bij het niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2019;22(1):39-42.
- <sup>6</sup> Richtlijnwerkgroep Prostaatacarcinoom. Vroege systemische behandeling van het niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom. *Med Oncol* 2019;22(1):43.