



Het effect van enzalutamide op metastasevrije overleving bij patiënten met niet-metastatische, castratieresistente prostaatkanker

Referentie

Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536

Duiding

Lisa Moris^{1,2}, Thomas van den Broeck^{1,2}, Frank Claessens², Steven Joniau¹

¹ Dienst Urologie, UZ Leuven; ² Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven

Het behandelen van patiënten met een zuiver biochemisch recidief van prostaatkanker (PSA tussen 0,2 en 4 ng/ml) zonder geassocieerde klinische of radiografische progressie blijft een punt van discussie. In een vorige duiding van Minerva besloten we dat het toevoegen van bicalutamide, een primair antiandrogeen, aan salvageradiotherapie bij patiënten met PSA-recidief na radicale prostatectomie de overleving doet toenemen (1,2).

Een **multicenter dubbelblinde**, gerandomiseerde, placebogecontroleerde **fase 3-studie**, de PROSPER-studie, onderzocht het effect van enzalutamide, een tweedegeneratie-anti-androgeen, bij patiënten met niet-metastatische, castratieresistente prostaatkanker (3). In dit ziektestadium ontwikkelen patiënten een PSA-recidief, ondanks succesvolle castratie met gonadoreline-analogen of -antagonisten of na bilaterale orchidectomie (resultierend in een testosteronconcentratie <50 ng/dl), zonder metastatische progressie of klinische symptomen (4). Deze groep heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van metastasen (5), gepaard gaande met een mediane overleving van slechts 3 jaar (6). Het uitstellen van verdere therapie bij patiënten met niet-metastatische, castratieresistente prostaatkanker kan dus resulteren in de ontwikkeling van metastasen met geassocieerde kankergerelateerde complicaties zoals pijn en overlijden. Anderzijds moeten we beseffen dat het instellen van therapie in een verder symptoomloze populatie ongewenste effecten kan induceren met daling van de levenskwaliteit. Van november 2013 tot juni 2017 randomiseerde men een totaal van 1 401 patiënten met een **mediane** leeftijd van 73 tot 74 jaar, een mediane PSA-waarde van 10 tot 11 ng/ml en een PSA-verdubbelingstijd van 3,6 tot 3,8 maanden in een groep die dagelijks 160 mg enzalutamide innam (n=933) en een groep die dagelijks placebo kreeg (n=468). Na randomisatie ondergingen alle patiënten om de 16 weken beeldvorming om metastasen op te sporen. Als **primaire uitkomstmaat** koos men voor metastasevrije overleving, gedefinieerd als het tijdsinterval tussen randomisatie en radiografische progressie of als het tijdsinterval tussen randomisatie en overlijden binnen de 112 dagen na beëindiging van de behandeling wegens klinische ziekteprogressie of ongewenste effecten.

In juni 2017 voerden de farmaceutische producenten van enzalutamide een interimanalyse uit. 23% van de patiënten in de enzalutamide- versus 49% in de placebogroep vertoonden radiografische progressie of waren overleden, met voornamelijk radiografische progressie (respectievelijk 85% en 98% van de primaire uitkomsten in de enzalutamide- en de placebogroep). De **intention-to-treat-analyse** toonde na een mediane follow-up van 18,5 maanden in de enzalutamide- en van 15,1 maanden in de placebogroep een mediane metastasevrije overleving van respectievelijk 36,6 en 14,7 maanden (HR 0,29 met 95% BI van 0,24 tot 0,35). Ook de tijd tot PSA-progressie en de tijd tot een volgende nieuwe antineoplastische therapie (secundaire uitkomstmaten) waren **statistisch significant** langer in de enzalutamide- versus de placebogroep. Een verschil in globale mortaliteit of levenskwaliteit kon in deze interimanalyse (nog) niet aangetoond worden. In de enzalutamidegroep kwamen meer ernstige ongewenste effecten (hypertensie, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, mentale stoornissen, convulsies, vallen en fractures, neutropenie) voor dan in de placebogroep. Ook stopten meer patiënten de behandeling met enzalutamide dan met placebo wegens ongewenste effecten.

De resultaten van deze interimanalyse zijn vergelijkbaar met deze van de SPARTAN-studie die het effect van apalutamide (ARN-509, tweedegeneratie-anti-androgeen, niet beschikbaar in België) onderzocht versus placebo bij een gelijkaardige patiëntenpopulatie (7).

Besluit

De interimresultaten van deze multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie tonen aan dat een behandeling met enzalutamide de metastasevrije overleving statistisch significant doet toenemen bij patiënten met niet-metastatische castratieresistente prostaatkanker en snel evoluerend PSA-recidief. Verder onderzoek naar winst in globale mortaliteit en levenskwaliteit en naar ongewenste effecten geassocieerd met enzalutamide is noodzakelijk.

Voor de praktijk

Op basis van de interimresultaten van de hoger besproken PROSPER-studie (3) en van de SPARTAN-studie (7) beveelt de richtlijn van de European Association of Urology (8) sterk aan om bij patiënten met niet-metastatische castratieresistente prostaatkanker en een hoog risico op ontwikkeling van metastasen (PSA-verdubbelingstijd ≤ 10 maanden) een behandeling met een tweedegeneratie-antiandrogeen (enzalutamide of apalutamide) op te starten teneinde de ontwikkeling van metastasen uit te stellen. De voor- en nadelen van het initiëren van deze behandeling moeten in een multidisciplinair oncologisch consult afgewogen en met de patiënt besproken worden, vooral om mogelijke (ernstige) ongewenste effecten te voorkomen.

Productnamen

- enzalutamide: Xtandi

Referenties

1. Moris L, Van den Broeck T, Claessens F, Joniau S. Het gebruik van radiotherapie met of zonder anti-androgenen voor recidiverende prostaatkanker. *Minerva bondig* 15/12/2017.
2. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Eng J Med* 2017;376:417-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
4. Prostaatkanker. *Ebpracticenet* 1/01/2000. Laatste update: 23/05/2017. 5. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-85. DOI: 10.1002/cncr.25762
5. Afshar M, Evison F, James ND, Patel P. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: a tertiary academic center experience. *Urol Oncol* 2015;33:338.e1-7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.05.003
6. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. Prostate Cancer. Guidelines for non-metastatic castrate-resistant disease. European Association of Urology 2019. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>