



# Enzalutamide als nieuwe eerstelijnsbehandeling voor patiënten met metastatische hormoongevoelige prostaatkanker

### Referentie

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835

### Duiding

Gaëtan Devos, Lisa Moris en Steven Joniau, Dienst Urologie, UZ Leuven

De standaardbehandeling voor patiënten met uitgezaaide prostaatkanker bestaat initieel uit farmacologische (gonadoreline-analogen of -antagonisten) of chirurgische (bilaterale orchidectomie) castratie (1). Na gemiddeld 18 maanden evolueren deze patiënten naar castratieresistente prostaatkanker (1,2). Daarom wordt voorgesteld om reeds in een vroeg stadium van de ziekte gonadoreline-analogen te combineren met andere systeembehandelingen om de prognose van patiënten met hormoongevoelige gemetastaseerde prostaatkanker te verbeteren. Zo zijn abirateron (antiandrogeen) en docetaxel (taxaan) met succes onderzocht in combinatie met klassieke hormoontherapie (3-5).

De ENZAMET-studie, een open label, gerandomiseerde fase 3-studie onderzocht het effect van enzalutamide (anti-androgeen) bij patiënten met hormoongevoelige, gemetastaseerde prostaatkanker (6). In Minerva bespraken we reeds de resultaten van de PROSPER-studie, een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-studie die aantoonde dat enzalutamide, een tweedegeneratie-anti-androgeen, de metastasevrije overleving statistisch significant deed toenemen bij patiënten met niet-metastatische castratieresistente prostaatkanker en snel evoluerend PSA-recidief (7,8). Enzalutamide bleek ook de overleving te verbeteren bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (9). Er bestond echter nog geen bewijs over het nut van dit product in een hormoongevoelige setting. Van maart 2014 tot maart 2017 randomiseerde men 1 125 patiënten met metastatische (aangevoerd met CT-scan of botscan) hormoongevoelige prostaatkanker in twee behandelingsgroepen: enzalutamide + androgeendeprivatietherapie (n=563 patiënten) versus een eerstegeneratie-anti-androgeen (bicalutamide of flutamide of nilutamide) + androgeendeprivatietherapie (n=562 patiënten). Er waren geen noemenswaardige verschillen in basiskenmerken tussen beide groepen. Artsen mochten samen met hun patiënten beslissen om aan deze behandeling docetaxel toe te voegen. Een recente studie had immers gunstige resultaten van een vroege associatie van hormoontherapie en docetaxel aangetoond (10). Als primaire uitkomstmaat koos men globale overleving en als secundaire uitkomstmaten overleving zonder PSA-progressie en overleving zonder klinische progressie (zowel op basis van radiografische gegevens als op basis van het optreden van symptomen). De statistische analyses gebeurden volgens intention to treat.

Uit een geplande interim-analyse in februari 2019 bleek dat er na een mediane follow-up van 34 maanden statistisch significant minder overlijdens voorkwamen in de enzalutamide- versus de controlegroep (102 versus 143 overlijdens; HR 0,67 met 95% BI van 0,52 tot 0,86; p=0,002). Op basis van een Kaplan-Meier-curve (11) bedroeg de gemiddelde overleving na drie jaar 80% in de enzalutamide- en 72% in de controlegroep. Ook op het vlak van de overlevingstijd tot PSA-progressie en tot klinische progressie scoorde de enzalutamidegroep statistisch significant beter dan de controlegroep (respectievelijk HR 0,39 met p=0,001 en HR 0,4 met p=0,001). In beide groepen kreeg meer dan 50% van de patiënten tegelijk ook een behandeling met docetaxel. Het effect van enzalutamide op de gemiddelde overleving na drie jaar was voor deze subgroep echter statistisch niet significant (HR 0,9 met 95% BI van 0,62 tot 1,31). De onderzoekers wijten dit aan een tekort van power voor deze subgroep. Een langere follow-up zal hierover uitsluitsel moeten geven. 33 patiënten in de enzalutamide- versus 14 in de controlegroep stopten vroegtijdig de behandeling wegens ongewenste effecten. Vermoeidheid en hypertensie kwamen respectievelijk zes- en tweemaal meer voor in de enzalutamidegroep.

De resultaten van deze interimanalyse zijn vergelijkbaar met deze van de TITAN-studie die het effect van apalutamide (ARN-509, tevens een tweedegeneratie-anti-androgeen, niet verkrijgbaar in België) + androgeendeprivatietherapie vergeleek met placebo + androgeendeprivatietherapie in een multicenter dubbelblinde fase 3-studie bij een gelijkaardige patiëntenpopulatie (12). 10% had reeds vooraf een behandeling met docetaxel gekregen. Na een mediane follow-up van 24 maanden zag men een statistisch significante verlenging van de

overleving in vergelijking met de placebogroep (82,4% versus 73,5%; HR 0,67 met 95% BI van 0,51 tot 0,89 voor overlijden).

## Besluit

De interimresultaten van deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter, open label, gerandomiseerde studie tonen aan dat een behandeling met enzalutamide in combinatie met androgeendeprivatietherapie de overleving statistisch significant doet toenemen bij patiënten met metastatische hormoongevoelige prostaatkanker in vergelijking met anti-androgenen van de eerste generatie + androgeendeprivatietherapie.

## Voor de praktijk

De hoeksteen van de behandeling voor metastatische hormoongevoelige prostaatkanker blijft androgeendeprivatietherapie (1). Een combinatie met enzalutamide lijkt bij deze patiënten op korte termijn (2-3 jaar) de globale overleving te verlengen. Er zijn momenteel echter geen resultaten bekend van studies die de verschillende anti-androgenen van de tweede generatie onderling vergelijken. In afwachting van dergelijke studies zal de keuze voor een van deze producten dus vooral afhangen van het ongewenste-effectenprofiel, het patiëntenprofiel en de kostprijs.

### Productnamen

- abirateron = Zytiga
- bicalutamide = Casodex
- enzalutamide = Xtandi
- docetaxel = Taxotere

### Referenties

1. Prostaatkanker. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 23/05/2017. Laatste contextnazicht: 22/02/2019.
2. Dynamed. Metastatic Prostate Cancer. Url: <https://www.dynamed.com/condition/metastatic-prostate-cancer>
3. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
4. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. 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;387:1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
7. 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
8. Moris L, Van den Broeck T, Claessens F, Joniau S. Het effect van enzalutamide op metastasevrije overleving bij patiënten met niet-metastatische, castratie resistente prostaatkanker. *Minerva bondig* 15/05/2019.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
10. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
11. Poelman T. Hazard Ratio versus Relatief Risico. *Minerva* 2013;12(10):129.
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307