

Een fase 2-studie naar cabazitaxel +/- rhenium-188 HEDP bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom met progressie tijdens of na docetaxel: de ReCab II-studie

A phase 2 trial of cabazitaxel +/- rhenium-188 HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment: the ReCab II trial

drs. E.W. Bouman-Wammes¹, dr. J.M. van Dodewaard-de Jong², dr. H.J. Bloemendaal^{2,3},
prof. dr. H.M.W. Verheul¹, dr. J.M.H. de Klerk⁴ en dr. A.J.M. van den Eertwegh¹

SAMENVATTING

Voor patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) is cabazitaxel de standaard tweedelijns chemotherapeutische behandeling. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat botzoekende radiofarmaca, al dan niet in combinatie met chemotherapie, behoudens een palliatief effect ook invloed op de overleving kunnen hebben. In deze fase 2-studie (beoordeeld door de MEC-U, NL38495.100.12) onderzoeken wij het effect op overleving (primair eindpunt is progressievrije overleving), pijn en kwaliteit van leven van het toevoegen van rhenium-188 HEDP aan standaardbehandeling met cabazitaxel bij patiënten met CRPC en ossale metastasen. De inclusie is gestart in juni 2016.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:285-7)

SUMMARY

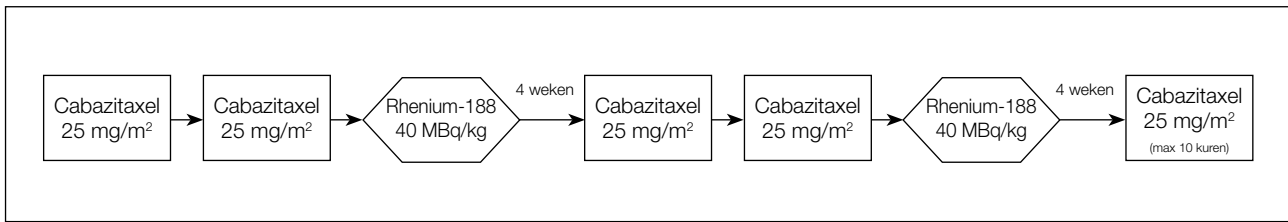
Cabazitaxel is the standard second-line chemotherapy for patients with metastatic CRPC and progressive disease during or after treatment with docetaxel. There is some evidence in literature that radiopharmaceuticals alone or combined with chemotherapy can have a beneficial effect on survival besides their already proven effect on pain palliation and quality of life (QoL). In this phase II trial (approved by the MEC-U, NL 38495.100.12), we investigate the effect of addition of rhenium-188 HEDP to standard treatment with cabazitaxel on survival, pain and QoL in patients with CRPC and bone metastases. Inclusion started in June 2016.

¹afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, ²afdeling Medische oncologie, Meander Medisch Centrum, ³afdeling Medische Oncologie, UMC Utrecht, ⁴afdeling Nucleaire Geneeskunde, Meander Medisch Centrum. Hoofdonderzoeker: A.J.M. van den Eertwegh. Correspondentie graag richten aan mw. drs. E. Bouman-Wammes, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel. 020 444 48 81, e-mailadres e.bouman@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie wordt gefinancierd door Sanofi Genzyme en Teva Nederland BV.

Trefwoorden: cabazitaxel, castratieresistent prostaatcarcinoom, rhenium-188 HEDP

Keywords: castration-resistant prostate cancer, cabazitaxel, rhenium-188 HEDP



FIGUUR 1. Behandelschema groep B cabazitaxel + rhenium-188 HEDP.

INLEIDING

Voor patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC) en progressie van ziekte tijdens of na behandeling met docetaxel (standaard eerstelijns-chemotherapie), is vervolgbehandeling met cabazitaxel (tweede lijn) een volgende mogelijkheid. Net als bij andere vormen van therapie blijven de progressievrije (2,8 maanden) en algehele overleving (15,1 maanden) echter beperkt.¹ Bij deze groep patiënten zijn botmetastasen vaak een groot probleem door pijn, fracturen en verminderde kwaliteit van leven.² Van onder andere het botzoekende bèta-stralende radiofarmacon rhenium-188 HEDP is bekend dat dit een duidelijke verbetering in pijn kan bewerkstelligen (respons 60-80%).³ Van radium-223 (een alfa-straler) is als enige radiofarmacon tevens een overlevingswinst aangetoond (3,6 maanden toename in algehele overleving).⁴ Hoewel er met de bèta-stralende radiofarmaca geen goede studies zijn verricht om ditzelfde effect aan te tonen, zijn hiervoor wel enkele aanwijzingen.^{5,6} In deze fase 2-studie onderzoeken wij het effect van het toevoegen van twee cycli rhenium-188 HEDP aan de standaardbehandeling met cabazitaxel.

OPZET EN BELOOP VAN DE STUDIE

Deze fase 2-studie is voorafgegaan door een fase 1-deel (12 patiënten), waarin is aangetoond dat de combinatie van cabazitaxel 25 mg/m² elke drie weken, met een gift rhenium-188 HEDP 40 MBq/kg na de tweede en vierde dosis cabazitaxel veilig en haalbaar is.⁷ De belangrijkste toxiciteit was trombopenie (graad 3-4 bij 25% van de patiënten), met eenmaal een dosislimiterende toxiciteit (trombopenie graad 3 waardoor de volgende kuur cabazitaxel moest worden uitgesteld). In totaal zullen 86 patiënten worden gerandomiseerd (niet geblindeerd) tussen standaardbehandeling met cabazitaxel (cabazitaxel 25 mg/m² eens per drie weken, groep A) en cabazitaxel 25 mg/m² plus rhenium-188 HEDP 40 MBq/kg (groep B). Patiënten in groep B krijgen de rhenium-188 drie weken na de tweede en drie weken na de vierde kuur cabazitaxel toegediend (zie *Figuur 1*). Aangezien de nadir van de trombopenie na rhenium-188 op vier weken ligt, is de tijd tussen rhenium-188 en de volgende kuur cabazitaxel vier weken. Patiënten in beide groepen krijgen gedurende de ge-

hele studie prednison 10 mg/dag. Veiligheid wordt gemonitord door de aangestelde DSMB; onder andere futiliteit, bewezen voordeel van de combinatietherapie en toxiciteit kunnen redenen zijn om de studie voortijdig te beëindigen. Het primaire eindpunt is progressievrije overleving, met pijnrespons, kwaliteit van leven, algehele overleving, PSA-respons en toxiciteit als secundaire eindpunten.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn als volgt: CRPC met botmetastasen en positieve lesies op de botscaan (osteoblastische lesies), progressie van ziekte tijdens of na behandeling met docetaxel, WHO-'performance score' van 0-1 en een levensverwachting van ten minste drie maanden. Daarnaast is een adequate lever- en nierfunctie vereist, met trombocyten >100 x 10⁹/l, neutrofiële granulocyten 1,5 x 10⁹/l en een serumtestosteron op castratieniveau (<50 ng/dl). LHRH-agonisten dienen te worden gecontinueerd indien deze worden gebruikt voor inclusie. Patiënten die in het verleden cabazitaxel hebben gebruikt, een andere maligniteit in de laatste vijf jaar hebben gehad en patiënten met een actieve infectie of ernstige comorbiditeit kunnen niet deelnemen aan de ReCab-studie. De ReCab-studie verschilt in een aantal opzichten van de eerder verrichte Taxium-studie, waarin docetaxel werd gecombineerd met rhenium-188 HEDP.⁸ In de Taxium-studie kon in de 'intention-to-treat'-analyse geen overlevingsvoordeel worden aangetoond, hoewel de per-protocol-analyse dit wel suggereert. Enkele belangrijke verschillen zijn dat patiënten in de ReCab-studie verder gevorderde ziekte hebben (en mogelijk een grotere impact van de botmetastasen), de toediening van rhenium-188 eerder in het schema is gepland (na de tweede en vierde kuur cabazitaxel in plaats van na de derde en zesde zoals in de Taxium-studie) en de dosering bij de tweede toediening is hoger.

NEVENSTUDIE

Aangezien neutropenie en neutropene koorts vaak voorkomende bijwerkingen zijn van cabazitaxel (8% van de patiënten in de TROPIC-studie) zijn wij tevens een nevenstudie gestart waarbij patiënten worden gerandomiseerd tussen wel of geen G-CSF (lipegfilgrastim) na de eerste kuur cabazitaxel.¹ Het primaire eindpunt hierbij is het voorkomen van uitstel of dosisverlaging van de tweede kuur cabazitaxel.

DEELNEMENDE CENTRA EN INCLUSIE

De studie is op het moment van schrijven open in zeven centra (ziekenhuis Amstelland, Deventer ziekenhuis, Gelderse Vallei, Meander Medisch Centrum, Rijnstate, Tergooi en het VU medisch centrum). Sinds mei 2016 zijn er 25 patiënten geïncludeerd.

De gehele behandeling vindt plaats in het inkluderende centrum, met uitzondering van de toediening van rhenium-188 HEDP, welke voor alle patiënten plaatsvindt in het Meander Medisch Centrum te Amersfoort. Een aantal centra kan nog aan de studie worden toegevoegd. Bij interesse kan contact worden opgenomen met het studieteam via e.bouman@vumc.nl. Mogelijke concurrerende studies zijn de Caba-V7-studie en de CARD-studie.

REFERENTIES

1. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European cancer observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1164-87.
3. Van Dodewaard-de Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review. *Eur Urol* 2015;70:416-26.

4. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.

5. Palmemo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy Radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003;15:2869-75.

6. Denis-Bacelar AM, Chittenden SJ, Dearnaley DP, et al. Phase I/II trials of 186Re-HEDP in metastatic castration-resistant prostate cancer: post-hoc analysis of the impact of administered activity and dosimetry on survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:620-9.

7. Van Dodewaard-de Jong JM, Bouman-Wammes EW, Bloemendal HJ, et al. A phase I trial of cabazitaxel combined with 188Re-hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment. *Clin Nucl Med* 2017;42:415-20.

8. Van Dodewaard-de Jong JM, De Klerk JM, Bloemendal HJ, et al. A randomised, phase II study of repeated rhenium-188-HEDP combined with docetaxel and prednisone versus docetaxel and prednisone alone in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone: the Taxium II trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1319-27.

ONTVANGEN 1 SEPTEMBER 2017, GEACCEPTEERD 25 SEPTEMBER 2017.