

Positief effect van toevoeging van abirateronacetaat bij standaard-hormoontherapie op ziekteprogressie en levenskwaliteit bij nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerd hoogrisicoprostaatcarcinoom

Bron: ESMO-congres 2017, abstract 7830. Benefits of abiraterone acetaat plus prednison when added to androgen deprivation therapy in LATITUDE on patient reported outcomes. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez Antolin A, et al.

Auteur: dhr. dr. J.P.A. van Basten, uroloog, afdeling Urologie, Santeon-Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen, tel: 024 365 80 98, e-mailadres: j.v.basten@cwz.nl

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:332-3)

ACHTERGROND

Mannen met een slechtgedifferentieerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom hebben een slechte prognose. Uit de CHAARTED- en Stampede-studie is gebleken dat androgeendeprivatietherapie (ADT) met LH-RH-analogen in combinatie met docetaxel de overleving verbetert met mediaan 13,6 maanden.^{1,2} Een finale analyse van deze studie liet zien dat een overlevingswinst enkel standhield voor de 'high-volume'-groep (viscerale en/of ≥ 4 botmetastasen) en niet voor de 'low-volume'-groep. Niet iedereen wil of kan echter docetaxel-chemotherapie hebben vanwege de potentiële negatieve effecten op levenskwaliteit (QoL), en uitstel van ziekteprogressie dient zo min mogelijk de QoL negatief te beïnvloeden. ADT met LH-RH-analogen brengt het serumtestosteron op castratieniveau ($<1,7$ nmol/l), wat de basis is voor de behandeling van gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De bijniere blijven echter androgenen produceren. Abirateronacetaat is een CYP17A (17-alfa hydroxylase)-remmer die de androgeenbiosynthese in de bijniere blokkeert. De combinatie van ADT met abirateron is synergistisch. Daarbij is toediening van abirateron eenvoudiger (2 x 500 mg oraal) en kent een gunstiger en beter te hanteren bijwerkingenprofiel dan docetaxel.

SAMENVATTING

In de LATITUDE-studie werd het additieve effect van abirateron onderzocht bij patiënten met primair gemetastaseerd

hoogrisicoprostaatcarcinoom behandeld met ADT.³ Hoog risico werd gedefinieerd als werd voldaan aan twee van de volgende drie factoren: Gleason-score van 8 of hoger, drie of meer ossale metastasen of aanwezigheid van viscerale metastasen. Er werden 1.199 patiënten dubbelblind gerandomiseerd voor behandeling met ADT in combinatie met 1.000 mg abirateron en 5 mg prednison (n=597) of ADT gecombineerd met placebo (n=602).

Toevoeging van abirateron plus prednison aan ADT reduceerde de kans op overlijden met 38% (hazard ratio (HR) 0,62; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,51-0,76; $p < 0,0001$). Tevens hadden patiënten in de ADT-abirateron-groep 53% minder kans op radiografische progressie in vergelijking met de ADT plus placebogroep (HR 0,47; 95%-BI 0,39-0,55). De mediane progressievrije overleving in de ADT-abirateron-groep bedroeg 33 maanden en is daarmee meer dan verdubbeld in vergelijking met de ADT-placebogroep (14,8 maanden). Ook gaf de toevoeging van abirateron aan ADT uitstel van docetaxel of een andere vervolgbehandeling (HR 0,44; 95%-BI 0,35-0,56; $p < 0,0001$) en was ten tijde van de presentatie op de ESMO de 'time to subsequent therapy' in de abirateron-groep nog niet bereikt.

In de LATITUDE-studie werden bij 'baseline' en elke twee maanden daarna gevalideerde vragenlijsten ('Patient Reported Outcome measures'; PROMS) afgenomen betreffende vragen over pijn (BPI-SF), vermoeidheid (BFI-SF), kwaliteit van leven en prostaatankersymptomen (FACT-P v.4), alsmede de algemene fysieke en geestelijke gezondheidsstatus

(EQ-5D-5L). De mediane follow-up was 30,4 maanden en de respons bedroeg meer dan 90%.⁴

Abirateron gaf een verminderd risico op verergering van pijnklachten met 37%. Daarnaast gaf abirateron een verminderde kans op verergering van de vermoeidheidsklachten met 35% ten opzichte van ADT met placebo. Eveneens verminderde de toevoeging van abirateron aan ADT de verslechtering van QoL (FACT-P) met gemiddeld 4,6 maanden en gaf significant uitstel van verslechtering op scores van de algemene gezondheidsstatus variërend van 7 tot 18 maanden, afhankelijk van het gescoorde domein.

De mediane behandelduur van ADT met abirateron en prednison was 24 maanden en van ADT en placebo 14 maanden. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren bijnier-gerelateerd en werden vaker gezien in de abirateron-groep in vergelijking met placebo. Zo werd vaker ernstige hypertensie vastgesteld (20% in de abirateron-groep versus 10% in de placebogroep), hypokaliëmie (10,8% versus 1,2%), verhoging van aminotransferasewaarden (ASAT, ALAT; 4,2-5,3% versus 1%) en hyperglykemie (4,2% versus 3%). De bijwerkingen leidden overigens zelden tot staken van de behandeling met abirateron (12% versus 10% placebo).⁵

De publicatie is gebaseerd op een eerste interim-analyse en de resultaten zijn dermate gunstig dat de Independent Monitoring Committee heeft besloten deze studie te deblinderen om alle patiënten in placebo de mogelijkheid te bieden abirateron te krijgen.

CONCLUSIE

De LATITUDE-studie toont aan dat toediening van abirateron in een vroege fase aan de reguliere ADT bij mannen met een primaire gemetastaseerd hoogrisicoprostaatcarcinoom

resulteert in een langere totale en progressievrije overleving, met daarbij een gunstig effect op de levenskwaliteit en een relatief gunstig bijwerkingenprofiel.^{6,7}

De uitkomsten van de LATITUDE-studie zijn qua overlevingswinst vergelijkbaar met die van de CHAARTED- en Stampede-studie. Daarmee zijn zowel docetaxel als abirateron valide behandelmogelijkheden. De verschillen zitten vooral in bijwerkingen, behandelduur en kosten.

REFERENTIES

1. Sweeney C, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormonal-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
2. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first line long term hormonal therapy in prostate cancer (Stampede). *Lancet* 2016;378:1163-77.
3. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in castration sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
4. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez Antolin A, et al. Benefits of abiraterone acetate plus prednisone when added to androgen deprivation therapy in LATITUDE on patient-reported outcomes. Presented at ESMO 2017; Abs 783, te raadplegen via www.esmo.org/content/download/117241/2057634/file/ESMO-2017-Abstract-Book.pdf.
5. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
6. Ryan CJ, Smith MR, De Bono SJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous therapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
7. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve with metastatic castration resistant prostate cancer (COU-AA-302). *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60.

ONTVANGEN 3 NOVEMBER 2017, GEACCEPTEERD 7 NOVEMBER 2017.