

Az enzalutamid klinikai hatásossága és biztonságossága metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban: szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis

Brodsky Valentin¹, Péntek Márta¹, Baji Petra¹, Rencz Fanni^{1,2}, Géczi Lajos³, Szűcs Miklós⁴, Berczi Csaba⁵, Gulácsi László¹

¹Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, ²Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, ³Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, ⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest, ⁵Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Urológiai Klinika, Debrecen

Magyarországon jelenleg a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC) terápiájában poszt-docetaxel alkalmazásban enzalutamid, abirateron és cabazitaxel hatóanyagok rendelkezhetők. Célunk a Magyarországon 2013-ban törzkönyvezett enzalutamid klinikai hatásosságának és biztonságosságának elemzése és összehasonlítása abirateronnal és cabazitaxellel, szisztematikus irodalomkeresés és randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT) metaanalízissel végzett direkt és indirekt összehasonlítása módszerével. Mindhárom hatóanyag esetében 1-1 RCT került bevélogatásra. A három hatóanyag minden elsődleges és másodlagos végpontban szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a placebónál. Az enzalutamidkezelés a betegek medián túlélését 4,8 hónappal hosszabbította meg. Az indirekt összehasonlításba csak az enzalutamidot és az abirateront vontuk be, a cabazitaxel esetében nem volt közös komparátor. A két terápia között nem találtunk szignifikáns eltérést sem az elsődleges végpontban (túlélés) (HR: 0,97, 95% KI: 0,75–1,25), sem a nemkívánatos események tekintetében. Három másodlagos végpontban az enzalutamid szignifikánsan hatásosabb az abirateronnál: prosztataspecifikus antigén (PSA) progresszióig eltelt idő (HR: 0,43, 95% KI: 0,31–0,59), radiológiai progressziótól mentes túlélés (HR: 0,6, 95% KI: 0,5–0,72) és PSA-választ adók aránya (RR: 7,48, 95% KI: 2,83–19,72). Az enzalutamid klinikailag kedvező hatású és alkalmazása biztonságos poszt-docetaxel mCRPC kezelésében. Az indirekt összehasonlítás alapján az enzalutamid- és az abirateronkezelés klinikai hatásossága és biztonságossága hasonló. Magyar Onkológia 58:189–197, 2014

Kulcsszavak: kasztrációrezisztens prosztatarák, enzalutamid, abirateron, cabazitaxel, metaanalízis

Enzalutamide, abiraterone-acetate, and cabazitaxel are licensed post-docetaxel treatments of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in Hungary. The objectives of the study were to assess the efficacy and safety of post-docetaxel enzalutamide treatment and to compare it with abiraterone and with cabazitaxel, using Medline-based systematic literature search, and meta-analysis of randomised controlled trials (RCT). Overall 3 RCTs were included, one for each substance. Compared to placebo, enzalutamide proved significant efficacy in each primary and secondary endpoint. Enzalutamide extended median overall survival by 4.8 months. Due to lack of a common comparator in the cabazitaxel trial, only enzalutamide and abiraterone were involved in an indirect comparison. No significant difference was identified either in the primary endpoint (overall survival) (HR: 0.97, 95% CI: 0.75–1.25) or in frequencies of adverse events between these two treatments. However, enzalutamide was significantly more efficacious than abiraterone in 3 secondary endpoints: time to prostate-specific antigen (PSA) progression (HR: 0.43, 95% CI: 0.31–0.59), radiographic progression-free survival (HR: 0.6, 95% CI: 0.5–0.72), and PSA response rate (RR: 7.48, 95% CI: 2.83–19.72). Enzalutamide therapy proved clinical efficacy and safety in patients with post-docetaxel mCRPC. In the indirect comparison, efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide were found to be similar.

Brodsky V, Péntek M, Baji P, Rencz F, Géczi L, Szűcs M, Berczi C, Gulácsi L. Clinical efficacy and safety of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Hungarian Oncology 58:189–197, 2014

Keywords: castration-resistant prostate cancer, enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, meta-analysis

Levelezési cím: Dr. Brodsky Valentin, Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 1093 Budapest, Fővám tér 8., telefon: +36-1-482-5147, e-mail: valentin.brodsky@uni-corvinus.hu

Közlésre érkezett: 2014. június 2. • Elfogadva: 2014. augusztus 2.

BEVEZETÉS

A prosztatarák a fejlett országokban a férfiak egyik leggyakoribb daganatos megbetegedése, melynek társadalmi és gazdasági terhe is jelentős (1). Magyarországon a férfiak daganatos megbetegedései között az incidenciát tekintve (56,6/100 000 férfi lakos) a tüdőrákot és a vastagbélrákot követve a harmadik leggyakoribb malignus betegség a prosztatarák. A mortalitás tekintetében (19,9/100 000) a prosztatarák a negyedik leggyakoribb daganatos halálok férfiaknál (1. tüdőrák, 2. colorectalis carcinoma, 3. oropharynx tumorai) (2).

Az Európai Urológiai Társaság irányelve alapján kasztrációrezisztens prosztataráknak (CRPC) nevezzük, amikor a betegnél legalább 3 egymást követő alkalommal prosztata-specifikus antigén (PSA) emelkedés jelentkezik, melyből legalább 2 alkalommal a PSA minimum 50%-kal meghaladja a nadírt (a kezelés során vagy után elért legalacsonyabb PSA-érték), miközben a szérumszteronszint kasztrációs értéken van, és a másodlagos hormonmanipuláció eredménytelen (3).

A CRPC-t gyakran hormonrefrakter vagy androgén-independens prosztataráknak nevezik, azonban a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group a kasztrációrezisztens prosztatarák megnevezés használatát ajánlja (4). Elkülöníthetünk továbbá kasztrációrezisztens (CRPC) és metasztázáló kasztrációrezisztens prosztatarákot (mCRPC).

A hazai szakmai irányelv szerint akkor beszélhetünk hormonrezisztens állapotról, ha a szérumszteronszint kasztrációs értéken áll, a PSA pedig a nadírt 50%-kal meghaladja, vagy új csont-, illetve lágyszöveti jelenik meg, vagy a korábbi progrediál (5).

Ötéves betegségfennállás során a betegek átlagosan 10–20%-ánál fejlődik ki CRPC állapot (6). A CRPC stádium mortalitása szignifikánsan magasabb a nem kasztrációrezisztens prosztatarákénál (201,2 vs. 86,7/1000 betegév, HR: 2,61) (7).

Az elmúlt 4 évben a docetaxelkezelés mellett vagy azt követően progrediáló mCRPC-s betegek terápiájában számos új, túlélést meghosszabbító hatóanyag jelent meg (cabazitaxel, abirateron, enzalutamid, sipuleucel-T, radium-223, denosumab). A betegcsoport részére Magyarországon az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által törzskönyvezett felszintetikus taxán cabazitaxel, az androgénreceptort gátló enzalutamid és a 17 α -hidroxiláz/C17, 20-liáz (CYP17) gátló abirateron hozzáférhetőek, azonban a társadalombiztosítás jelenleg még egyik hatóanyagot sem finanszírozza hazánkban.

Ebben a tanulmányban részletesen értékeljük és metaanalízis során komparátorokkal hasonlítjuk össze az EMA által legutoljára, 2013-ban törzskönyvezett enzalutamid klinikai hatásosságát és biztonságosságát poszt-docetaxel mCRPC alkalmazásban.

MÓDSZER

Irodalomkeresés

2013. október 10-ével bezárólag áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist. A randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosítására a Cochrane Collaboration randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításának szenzitív módszerét alkalmaztuk (8), a pontos keresési stratégiát az 1. táblázatban mutatjuk be. A találatokra beválogatási és kizárási kritériumokat alkalmaztunk.

1. táblázat. Az RCT-k megtalálásához használt Medline keresési stratégia

```
((„MDV 3100”[Supplementary Concept] OR „MDV 3100”[All Fields] OR „enzalutamide”[All Fields]) OR („MDV 3100”[Supplementary Concept] OR „MDV 3100”[All Fields] OR „MDV 3100”[All Fields]) OR („abiraterone”[Supplementary Concept] OR „abiraterone”[All Fields]) OR („cabazitaxel”[Supplementary Concept] OR „cabazitaxel”[All Fields])) AND ((„prostatic neoplasms”[MeSH Terms] OR („prostatic”[All Fields] AND „neoplasms”[All Fields]) OR „prostatic neoplasms”[All Fields] OR („prostate”[All Fields] AND „cancer”[All Fields]) OR „prostate cancer”[All Fields]) OR (castration-resistant[All Fields] AND („prostatic neoplasms”[MeSH Terms] OR („prostatic”[All Fields] AND „neoplasms”[All Fields]) OR „prostatic neoplasms”[All Fields] OR („prostate”[All Fields] AND „cancer”[All Fields]) OR „prostate cancer”[All Fields])) OR crpr[All Fields]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR „clinical trials as topic”[MeSH Terms] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT („animals”[MeSH Terms] NOT „humans”[MeSH Terms])) AND („0001/01/01”[PDAT] : „2013/10/10”[PDAT])
```

A keresés során a hatóanyagok neveit és a randomizált kontrollált vizsgálatokhoz kapcsolódó kulcsszavakat kombináltuk a prosztatarák kulcsszavaival. MeSH = Medical Subject Headings (orvosi tárgyszórendszer)

Beválogatási kritériumok:

- randomizált kontrollált vizsgálat;
- a vizsgálat teljes publikációja elérhető;
- parallel vizsgálat;
- legalább egy vizsgálati ágon szerepel abirateron-, cabazitaxel- vagy enzalutamidterápia;
- indikáció: mCRPC poszt-docetaxel alkalmazásban;
- közlemény nyelve: angol, német vagy magyar.

Kizárási kritériumok:

- mCRPC-n kívül más betegségben való alkalmazás;
- kemoterápia-naiv betegpopuláció;
- off-label dózisok;
- kizárólag laboratóriumi eredményeket közlő vagy az általunk vizsgált klinikai végpontokat nem vizsgáló közlemények.

Adatfeldolgozás és minőségértékelés

Az adatgyűjtést két elemző végezte egymástól függetlenül. Minden vizsgálatból kigyűjtötték a következő adatokat: vizsgálati centrumok száma, a beválogatási és kizárási kritériumok, összehasonlított kezelések és adagolások, beválogatott betegek száma az egyes kezelési ágakban, randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, elsődleges és másodlagos végpontok, nemkívánatos

események, kezelni szándékozott populáció. A vizsgálatokat Jadad módszere szerint, a randomizáció és a vakság megvalósítása, valamint leírása, továbbá az esetleges kiesés és visszavonás okainak ismertetése alapján 0–5 ponttal értékeltük (9).

Metaanalízis

Az enzalutamid hatásosságát a placebóhoz képest direkt, a komparátorokhoz képest pedig indirekt összehasonlítással vizsgáltuk. Az elemzéshez a Review Manager 5

2. táblázat. A beválogatott RCT-k jellemzői

	Szerző, évszám	Betegek jellemzői	Vizsgálati ágak	Vizsgálati elrendezés	Követési idő	Elsődleges végpont	Másodlagos végpontok	
AFFIRM	Scher, 2012	n=1199 medián életkor: 69 ECOG≤2: 8,8% PSA: 107,7 ≥2 kemoterápia: 27,6%	1) n=800 enzalutamid (160 mg/nap per os) 2) n=399 placebo	kettős vak	14,4 hónap	túlélés	– terápiára adott válasz (PSA-szint, lágyszövet [RECIST] és életminőség [FACT-P] pontszámában) – PSA-progresszióig eltelt idő – radiológia által kimutatható progresszió nélküli túlélés – az első csontrendszeri eseményig eltelt idő	
COU-AA-301	Fizazi, 2012 végső eredmény	n=1195 medián életkor: 69	1) n=797 abirateron-acetát (1000 mg/nap per os) + prednison (5 mg napi 2×)	kettős vak	20,2 hónap	túlélés	– PSA-választ adó betegek aránya – PSA-progresszió – progresszió nélküli túlélés – terápiára adott teljes válasz	
	de Bono, 2011 közbenő eredmény	ECOG≤2: 10% PSA: 128,8 ≥2 kemoterápia: 30%	2) n=398 placebo + prednison (5 mg napi 2×)		12,8 hónap			
	Sternberg, 2012				20,2 hónap			– BFI kérdőív
	Logothetis, 2012				20,2 hónap			– fájdalomkontroll (BPI-SF) – fájdalomcsillapító-használat – fájdalomintenzitásban bekövetkező változások – fájdalom a napi tevékenységek során – első csontrendszeri eseményig eltelt idő
TROPIC	de Bono, 2010	n=755 medián életkor: 68 ECOG≤2: 7% PSA: 143,9 ≥2 kemoterápia: 29%	1) n=378 cabazitaxel (25 mg/m ² iv. 3 hetente) + prednison (10 mg/nap) 2) n=377 mitoxantron (12 mg/m ² iv. 3 hetente) + prednison (10 mg/nap)	nyílt követés	14,4 hónap	túlélés	– progresszió nélküli túlélés – PSA-válasz (50%-os javulást elérő betegek aránya) – PSA-progresszió – objektív tumorválasz (RECIST) – fájdalomválasz – fájdalomprogresszió – tumorprogresszióig eltelt idő (RECIST)	

Kizárt vizsgálat: Ryan, 2013 (17), ok: kemoterápia előtti alkalmazás. BFI = rövid fáradtságértékelő skála (Brief Fatigue Inventory); BPI-SF = rövid fájdalomértékelő skála (Brief Pain Inventory – Short Form); ECOG = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group); FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate életminőségi kérdőív; PSA = prosztataspecifikus antigén; RCT = randomizált kontrollált vizsgálat (randomised controlled trial); RECIST = terápiás válasz értékelésének kritériumai szolid tumorok esetén (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

szoftvert használtuk. Direkt összehasonlítással elemeztük a relatív és abszolút kockázatot. Az elemzés során Sutton és mtsai módszerét követtük, ahol ettől eltértünk, azt külön feltüntetjük (10). A statisztikai próbákat 95%-os szignifikanciaszint mellett végeztük. Az összehasonlító elemzéshez fix hatású modellt használtunk. A vizsgálatok közötti heterogenitást a χ^2 -teszttel értékeltük. Ha a heterogenitás szignifikáns volt (a heterogenitást $p < 0,1$ esetben tekintettük szignifikánsnak), akkor véletlen hatású modellt használtunk az összehasonlításhoz.

A folytonos változóknál a relatív kockázatra (HR) vonatkozó eredményeket a beválogatott RCT-kből vettük át. A bináris változók esetében kiszámoltuk az arány abszolút különbségét (RD) és a relatív arányt (RR), mely a végponttól függően jelenthet kockázatot vagy hasznot. Ezt követően az egyes RCT-k eredményei alapján számolt összehasonított pontbecsléseket Bucher és mtsai módszerét követve indirekt hasonlítottuk össze (11).

Az elemzés során a túlélési időt, mint elsődleges végpontot, valamint öt másodlagos végpontot vizsgáltunk: [1] radiológiailag kimutatható progressziótól mentes túlélés; [2] lágyszöveti betegségprogresszió a módosított RECIST kritériumok szerint; [3] PSA-progresszióig eltelt idő – a kiindulási PSA-értékhez képest a PSA-szint legalább 25%-os növekedéséig; [4] az első csontrendszeri eseményig eltelt idő; [5] a PSA-választ elért betegek aránya – 4 vagy több héttel a kezelés megkezdése után, a kiindulási értékhez képest legalább 50%-os csökkenést elért betegek. A túlélésre vonatkozó eredményeket alcsoportokra is áttekintettük. A biztonságosságot a nemkívánatos esemény fellépése, a terápia megszakítása nemkívánatos esemény fellépése miatt, halált okozó nemkívánatos esemény, valamint a leggyakrabban fellépő nemkívánatos események végpontokban vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

Beválogatott vizsgálatok

A szisztematikus irodalomkeresés összesen 186 találatot eredményezett. Ebből négy olyan RCT-t azonosítottunk, amely a vizsgált három hatóanyag egyikét vizsgálta (AFFIRM, COU-AA-301, COU-AA-302, TROPIC).

3. táblázat. Hatásosság az elsődleges és másodlagos végpontokban

Vizsgálat	Hatóanyag	Kezelés (hónap) [95% KI]	Kontroll (hónap) [95% KI]	HR [95% KI]
Túlélés				
Scher, 2012 AFFIRM	enzalutamid	18,4 [17,3–nyr]	13,6 [11,3–15,8]	0,63 [0,53–0,75]*
Fizazi, 2012 COU-AA-301	abirateron	15,8[14,8–17,0]	11,2 [10,4–13,1]	0,74 [0,64–0,86]*
deBono, 2011 COU-AA-301	abirateron	14,8 NA	10,9 NA	0,65 [0,54–0,77]*
deBono, 2010 TROPIC	cabazitaxel	15,1 [14,1–16,3]	12,7 [11,6–13,7]	0,70 [0,59–0,83]*
PSA-progresszió				
Scher, 2012 AFFIRM	enzalutamid	8,3 [5,8–8,3]	3,0 [2,9–3,7]	0,25 [0,2–0,3]*
Fizazi, 2012 COU-AA-301	abirateron	8,5 [8,3–11,1]	6,6 [5,6–8,3]	0,63 [0,52–0,78]*
deBono, 2011 COU-AA-301	abirateron	10,2 NA	6,6 NA	0,58 [0,46–0,73]*
deBono, 2010 TROPIC	cabazitaxel	3,1 [0,9–9,1]	6,4 [2,2–10,1]	0,75 [0,63–0,90]*
Radiológiai progressziótól mentes túlélés				
Scher, 2012 AFFIRM	enzalutamid	8,3 [8,2–9,4]	2,9 [2,8–3,4]	0,4 [0,35–0,47]*
Fizazi, 2012 COU-AA-301	abirateron	5,6 [5,6–6,5]	3,6 [2,9–5,5]	0,66 [0,58–0,76]*
deBono, 2011 COU-AA-301	abirateron	5,6 NA	3,6 NA	0,67 [0,59–0,78]*
deBono, 2010 TROPIC	cabazitaxel	2,8 [2,4–3,0]	1,4 [1,4–1,7]	0,74 [0,64–0,86]*
Első csontrendszeri eseményig eltelt idő				
Scher, 2012 AFFIRM	enzalutamid	16,7 [14,6–19,1]	13,3 [9,9–nyr]	0,69 [0,57–0,84]*
Logothetis, 2012 COU-AA-301	abirateron	25,0 [25,0–nyr]	20,3 [16,9–nyr]	0,615 [0,48–0,79]*

*Szignifikáns eltérés. Adatok forrása: vizsgálatok. HR = relatív kockázat (hazard ratio) – az 1-nél kisebb értékek esetén a terápia kedvezőbb. A HR-ok forrása a publikált vizsgálatok. nyr = not yet reached/még nem elért; NA = nincs adat

Az AFFIRM az enzalutamid (12), a COU-AA-301 (13–16) és a COU-AA-302 (17) az abirateron, a TROPIC (18) pedig a cabazitaxel hatóanyagot vizsgálta. A COU-AA-302-es vizsgálatot (17) kizártuk, mert nem tett eleget a poszt-docetaxel alkalmazás beválogatási feltételünknek. A beválogatott közlemények jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze.

AFFIRM vizsgálat – enzalutamid

Az AFFIRM vizsgálat egy 3. fázisú klinikai kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat, melyet olyan mCRPC-s betegek bevonásával végeztek, akik korábban átettek egy vagy két dózis docetaxel-kemoterápián (12). A vizsgálatot 2009 szeptembere és 2010 novembere között 15 ország összesen 156 centruma 1199 betegének bevonásával végezték (2. táblázat). A betegek az egyik ágon napi 160 mg enzalutamidot kaptak per os, míg a másik ágon placebót kaptak. A vizsgálatot 650 halálesetig tervezték folytatni, de az 520. haláleset után az előzetesen tervezett közbenső elemzés eredményei alapján leállították. A medián túlélés az enzalutamidcsoportban 18,4 hónap (95% KI: 17,3 – el nem ért), a placebocsoportban pedig 13,6 hónap (95% KI: 11,3–15,8) volt (12). Enzalutamidkezelés mellett a placebohoz képest több esetben jelentkezett fáradtság (34%), hasmenés (21%), hõhullám (20%), csont-izom rendszer fájdalma (14%) és fejfájás (12%). Kevés betegnél előfordult továbbá szívrendellenesség (6%), görcsroham (1%) és májfunkció-eltérés (1%). Mindezen nemkívánatos események közül a legalább 3-as fokozatú toxicitások (súlyos vagy életet veszélyeztető, vagy halálhoz vezető) előfordulása a fáradtság (6%) kivételével nem haladja meg az 1%-ot (12). A vizsgálat Jadad-pontszáma 5 pont.

COU-AA-301 vizsgálat – abirateron

A COU-AA-301 egy 3. fázisú klinikai kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat, melyet olyan mCRPC-s betegek bevonásával végeztek, akik korábban docetaxelkezelésben részesültek (13, 15). A vizsgálatot 2008 májusa és 2009 júliusa között, 1195 beteg bevonásával, összesen 13 ország 147 centrumában végezték. A betegek az egyik ágon napi 1000 mg abirateron-acetát és napi kétszer 5 mg prednison, a másik ágon pedig placebo és prednison terápiát kaptak. A vizsgálat leállítását 797 halálesetnél tervezték és 534 halálesetnél közbenső jelentés készült. A közbenső jelentés szerint a medián túlélés az abirateroncsoportban 14,8 hónap volt, míg a placebocsoportban 10,9 (13). A végső jelentés alapján a medián túlélés az abirateroncsoportban

4. táblázat. Hatásosság: a PSA-választ adó betegek aránya

Vizsgálat	Hatóanyag	Kezelt	Kontroll	RD [95% KI]*	RR [95% KI]*
Scher, 2012 AFFIRM	enzalutamid	395/800 (49%)	5/399 (1%)	0,48 [0,44–0,52]*	39,4[16,44–94,41]*
Fizazi, 2012 COU-AA-301	abirateron	235/797 (29%)	22/398 (6%)	0,24 [0,20–0,28]*	5,33 [3,50–8,12]*
de Bono, 2011 COU-AA-301	abirateron	232/797 (29%)	22/398 (6%)	0,24 [0,20–0,27]*	5,27 [3,46–8,02]*
de Bono, 2010 TROPIC	cabazitaxel	129/378 (34%)	58/377 (15%)	0,19 [0,13–0,25]*	2,22 [1,68–2,92]*

*Szignifikáns eltérés. Adatok forrása: vizsgálatok. RD = arány abszolút különbsége (rate difference) – a pozitív értékek esetén a terápia a kedvezőbb. RR = relatív arány (relative ratio: negatív végpontoknál relatív kockázat – relative risk és pozitív végpontoknál relatív haszon – relative benefit) – az 1-nél nagyobb értékek esetén a terápia a kedvezőbb.

15,8 hónap (95% KI: 14,8–17,0), míg a kontrollcsoportban 11,2 hónap (95% KI: 10,4–13,1) volt (15). Az abirateroncsoportban szignifikánsan gyakrabban fordultak elő mineralokortikoidokhoz köthető nemkívánatos események, úgymint folyadékretenció, hipertensio és hypokalaemia. A leggyakrabban fellépő 3-4-es szintű nemkívánatos események a fáradtság (9%), anaemia (8%), hátfájás (7%), csontfájdalom (6%) voltak (15). A vizsgálat Jadad-pontszáma 5 pont.

TROPIC vizsgálat – cabazitaxel

A TROPIC egy 3. fázisú klinikai randomizált, nyílt követségű (open-label) vizsgálat, melyet olyan mCRPC-s betegek bevonásával végeztek, akik korábban docetaxelkezelésben részesültek, de a terápia során a betegség progrediált (18). 2008 májusa és 2009 júliusa között 755 beteget vontak be a vizsgálatba, amelyet összesen 146 centrumban, 26 országban folytattak. A vizsgálatban a betegek egyik ágon háromhetente iv. 25 mg/m² cabazitaxelt és naponta 10 mg prednison, a másik ágon háromhetente 12 mg/m² iv. mitoxantron és napi 10 mg prednison kaptak. A vizsgálat folytatását 511 halálesetig tervezték. A vizsgálat leállításakor a cabazitaxelcsoportban a medián túlélés 15,1 hónap (95% KI: 14,1–16,3), a mitoxantroncsoportban pedig 12,7 hónap (95% KI: 11,6–13,7) volt (18). Cabazitaxel mellett szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek hematológiai nemkívánatos események. A legalább 3-as fokozatú toxicitások előfordulási gyakoriságai: neutropenia 82%, ebből lázas neutropenia 8%, leukopenia 68%, anaemia 11% (18). A vizsgálat Jadad-pontszáma 3 pont.

Hatásosság direkt összehasonlítással

A hatásossági végpontokra vonatkozó eredményeket a 3. és 4. táblázat tartalmazza. Az enzalutamid-, az abirateron- és a cabazitaxelterápia minden hatásossági végpontban (túlélés, PSA-progresszióig eltelt idő, a radiológiai prog-

resszióig eltelt idő, az első csontrendszeri eseményig eltelt idő, PSA-választ adó betegek aránya) szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a placebokezelésnél. A PSA-választ

adó betegek aránya végpontban az abszolút különbség (rate difference, RD) és a relatív arány (relative ratio, RR) is kiszámításra került (4. táblázat).

5. táblázat. Hatásosság a vizsgálati alcsoportokban

Alcsoport	Scher, 2012 enzalutamid HR [95% KI]	Fizazi, 2012 abirateron HR [95% KI]	de Bono, 2010 cabazitaxel** HR [95% KI]
Életkor			
<65 év	0,63 [0,46–0,87]*	0,69 [0,53–0,91]*	0,81 [0,61–1,08]
≥65 év	0,63 [0,51–0,78]*	0,76 [0,63–0,90]*	0,62 [0,50–0,78]*
Kiinduló ECOG érték			
0-1	0,62 [0,52–0,75]*	0,74 [0,63–0,86]*	0,68 [0,57–0,82]*
2	0,65 [0,39–1,07]	0,77 [0,50–1,17]	0,81 [0,48–1,38]*
Fájdalompontszám (BPI-SF)			
<4	0,59 [0,47–0,83]*	0,69 [0,56–0,85]*	NA
≥4	0,71 [0,54–0,94]*	0,78 [0,63–0,96]*	NA
Hormonkezelések száma			
≤2	0,59 [0,46–0,75]*	NA	NA
>2	0,68 [0,53–0,88]*	NA	NA
Megelőző kemoterápia			
1	0,59 [0,48–0,73]*	0,71 [0,59–0,85]*	0,67 [0,55–0,83]*
≥2	0,74 [0,54–1,03]	0,80 [0,61–1,03]	0,75 [0,55–1,02]
Progresszió fajtája			
csak PSA-progresszió	0,62 [0,46–0,83]*	0,63 [0,47–0,84]*	NA
radiológiai progresszió PSA-progresszióval vagy anélkül	0,64 [0,52–0,80]*	0,78 [0,65–0,93]*	NA
Csontléziók száma			
≤ 20	0,59 [0,46–0,75]*	NA	NA
> 20	0,67 [0,52–0,87]*	NA	NA
Meglévő belső szervi megbetegedés a terápia kezdetén (máj vagy tüdő)			
igen	0,56 [0,46–0,69]*	0,79 [0,59–1,05]	NA
nem	0,78 [0,56–1,09]	0,69 [0,58–0,82]*	NA
Kiinduló PSA-szint			
≤medián	0,67 [0,50–0,89]*	0,65 [0,53–0,79]*	NA
>medián	0,62 [0,50–0,78]*	0,79 [0,63–0,99]*	NA
Kiinduló LDH-szint			
≤medián	0,63 [0,46–0,86]*	0,77 [0,63–0,93]*	NA
>medián	0,61 [0,50–0,76]*	0,75 [0,59–0,96]*	NA

*Szignifikáns eltérés. **A cabazitaxel esetében a komparátor nem a placebo, hanem a mitoxantron. Adatok forrása: vizsgálatok. BPI-SF = rövid fájdalomértékelő skála (Brief Pain Inventory – Short Form); ECOG = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group); HR = relatív kockázat (hazard ratio) – az 1-nél kisebb értékek esetén a terápia kedvezőbb; LDH = laktát-dehidrogenáz; PSA = prosztataspecifikus antigén; NA = nincs adat

Hatásosság a vizsgálati alcsoportokban

Az egyes kutatásokban vizsgált alcsoportok hatásossági eredményei az 5. táblázatban kerülnek bemutatásra (12, 15, 18). Mind az enzalutamid, mind az abirateron melletti túlélési idő a placebohoz viszonyítva a legtöbb alcsoportban szignifikánsan hosszabb volt. A különbség egyik gyógyszerrel sem volt szignifikáns azokban az alcsoportokban, ahol a kiinduló ECOG érték kettő volt és a betegek ≥2 alkalommal kaptak kemoterápiát korábban. Ezenkívül az abirateronkezelés nem járt szignifikánsan hosszabb túlélési idővel abban a betegcsoportban, akiknél a terápia kezdetén a szérumszintje meghaladta a mediánt. A cabazitaxel és a mitoxantronterápiák között nem találtak szignifikáns eltérést a túlélésben az ECOG 2-es alcsoportban és a <65 évesek alcsoportjában.

Biztonságosság direkt összehasonlítása

A nemkívánatos eseményekre vonatkozó eredményeket a 6. táblázatban foglaljuk össze. Az enzalutamid és a placebo között egyik biztonságossági végpontban (nemkívánatos események fellépése, terápia nemkívánatos események miatti felfüggesztése, halálhoz vezető nemkívánatos esemény) sem volt szignifikáns különbség (12). Az abirateronvizsgálat közbelső jelentésében (13) nem volt szignifikáns különbség a kontrollcsoportéhoz képest, ezzel szemben a végső jelentés eredményei szerint szignifikánsan kevesebbszer fordult elő a terápia nemkívánatos események miatti felfüggesztése (13% vs. 18%) (15).

A cabazitaxel esetében (17%) a mitoxantronhoz képest (8%) szignifikánsan gyakrabban függesztették fel a terápiát nemkívánatos esemény miatt, továbbá szignifikánsan kisebb volt a halálhoz vezető nemkívánatos esemény előfordulásának aránya (1% vs. 5%). Meg kell jegyezni azonban, hogy ebben a vizsgálatban (TROPIC) a halálozáshoz vezető nemkívánatos eseményeket a kezelés után kevesebb mint 30 napra közlik, illetve nem ismertetik az összes lehetséges nemkívánatos eseményre vonatkozó adatokat (18).

Néhány gyakran fellépő nemkívánatos eseményt (fáradtság, hasmenés, szívrendellenesség és májfunkciók zavara) külön is megvizsgáltunk (6. táblázat). Az enzalutamidkezelésben részesülőknél egyik vizsgált nemkívánatos esemény előfordulása sem volt szignifikánsan gyakoribb, mint a kontrollcsoportban. Ezzel szemben

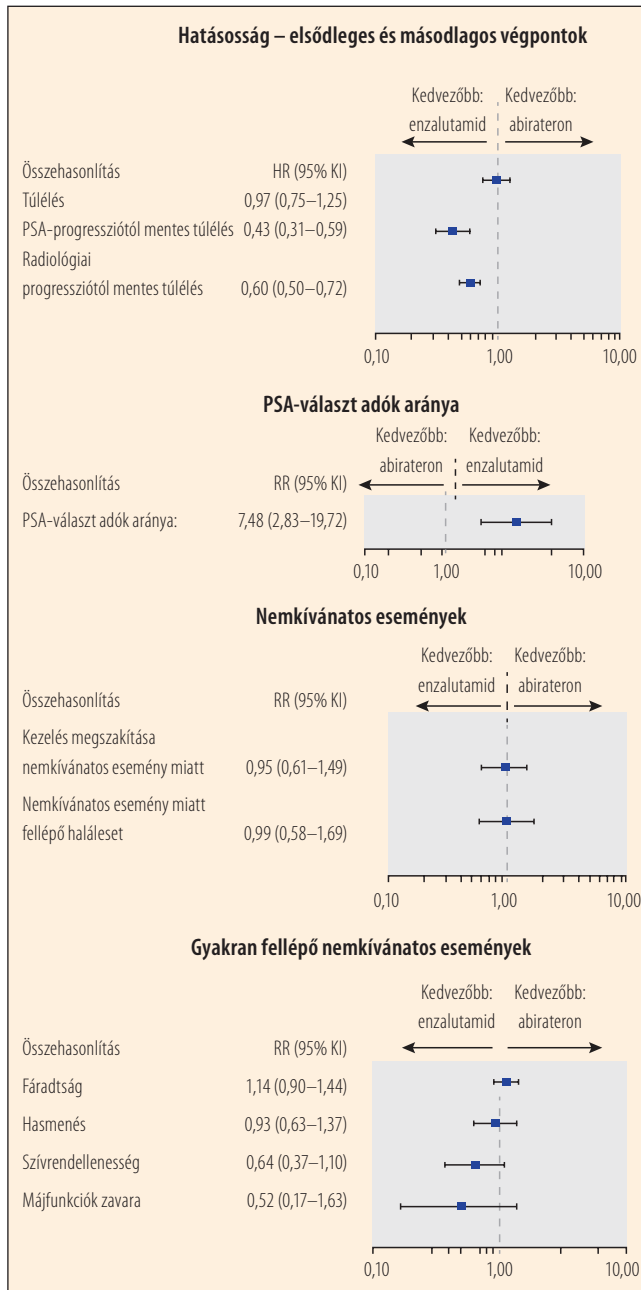
az abirateronvizsgálat végső jelentésének eredményei szerint a kezelt csoportban szignifikánsan többször jelentkezett hasmenés (20% vs. 15%) és szívrendellenesség (16% vs. 12%). A cabazitaxelkezelést kapott betegeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő fáradtság (36% vs. 29%) és hasmenés (46% vs. 10%), mint

6. táblázat. Biztonság direkt összehasonlítása

Vizsgálat	Hatóanyag	Kezelt	Kontroll	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Nemkívánatos események fellépése					
Scher, 2012	enzalutamid	785/800(98%)	390/399(98%)	0,00 [-0,01-0,02]	1,00 [0,99-1,02]
Fizazi, 2012	abirateron	610/791(77%)	305/398(77%)	-0,00 [-0,05-0,05]	1,00 [0,93-1,07]
Terápia felfüggesztése nemkívánatos esemény miatt					
Scher, 2012	enzalutamid	61/800(8%)	39/399(10%)	-0,02 [-0,06-0,01]	0,78 [0,53-1,14]
Fizazi, 2012	abirateron	105/797(13%)	71/398(18%)	-0,05 [-0,09-0,00]*	0,74 [0,56-0,97]*
de Bono, 2011	abirateron	150/797(19%)	91/398(23%)	-0,04 [-0,09-0,01]	0,82 [0,65-1,04]
de Bono, 2010	cabazitaxel	67/378(17%)	32/377(8%)	0,09 [0,04-0,14]*	2,09 [1,41-3,10]*
Halálhoz vezető nemkívánatos esemény					
Scher, 201	enzalutamid	23/800(3%)	14/399(4%)	-0,01 [-0,03-0,02]	0,82[0,43-1,57]
Fizazi, 2012	abirateron	105/797(13%)	61/398(15%)	-0,02 [-0,06-0,02]	0,86 [0,64-1,15]
de Bono, 2011	abirateron	95/797(12%)	59/398(15%)	-0,02 [-0,07-0,02]	0,83 [0,61-1,13]
de Bono, 2010 (<30 nappal a kezelés után)	cabazitaxel	3/378(1%)	18/379(5%)	-0,04 [-0,06-0,02]*	0,17[0,05-0,56]*
Fáradtság					
Scher, 2012	enzalutamid	269/800(34%)	116/399(29%)	0,05 [-0,01-0,10]	1,16 [0,96-1,39]
Fizazi, 2012	abirateron	372/797(47%)	174/398(44%)	0,03 [-0,03-0,09]	1,07 [0,93-1,22]
de Bono, 2011	abirateron	346/797(43%)	64/398(16%)	0,01 [-0,05-0,07]	1,02 [0,89-1,18]
de Bono, 2010	cabazitaxel	136/378(36%)	102/379(27%)	0,09 [0,02-0,16]*	1,33 [1,07-1,65]*
Hasmenés					
Scher, 2012	enzalutamid	171/800(21%)	70/399(18%)	0,04 [-0,01-0,09]	1,22 [0,95-1,57]
Fizazi, 2012	abirateron	156/797(20%)	58/398(15%)	0,05 [0,01-0,09]*	1,34 [1,02-1,77]*
de Bono, 2011	abirateron	139/797(17%)	53/398(13%)	0,04 [-0,00-0,08]	1,31 [0,98-1,75]
de Bono, 2010	cabazitaxel	173/378(46%)	39/379(10%)	0,35 [0,30-0,41]*	4,42 [3,22-6,07]*
Szívrendellenesség					
Scher, 2012	enzalutamid	49/800(6%)	30/399(8%)	-0,01 [-0,04-0,02]	0,81 [0,53-1,26]
Fizazi, 2012	abirateron	126/797(16%)	46/398(12%)	0,04 [0,00-0,08]*	1,37 [1,00-1,88]*
de Bono, 2011	abirateron	106/797(13%)	42/398(11%)	0,03 [-0,01-0,07]	1,26 [0,90-1,76]
Májfunkciók zavara					
Scher, 2012	enzalutamid	8/800(1%)	6/399(2%)	-0,01[-0,02-0,01]	0,67 [0,23-1,90]
Fizazi, 2012	abirateron	89/797(11%)	35/398(9%)	0,02 [-0,01-0,06]	1,27 [0,88-1,84]
de Bono, 2011	abirateron	82/797(10%)	32/398(8%)	0,02 [-0,01-0,06]	1,28 [0,87-1,89]

*Szignifikáns eltérések. Adatok forrása: vizsgálatok. RD = arány abszolút különbsége (rate difference) – a pozitív értékek esetén a terápia a kedvezőbb. RR = relatív arány (relative ratio: negatív végpontoknál relatív kockázat – relative risk és pozitív végpontoknál relatív haszon – relative benefit) – az 1-nél nagyobb értékek esetén a terápia a kedvezőbb.

1. ábra. Az indirekt összehasonlítás eredményei



a mitoxantroncsoportban. A májfunkció zavara egyik hatóanyag esetében sem fordult elő szignifikánsan többször.

Indirekt összehasonlítás

Az indirekt összehasonlításba az enzalutamidot (12) és az abirateronvizsgálat közbelső jelentését vontuk be (13). A cabazitaxelt azért hagytuk ki az indirekt összehasonlításból, mert a komparátora az előbbi két vizsgálat

lentében nem placebo, hanem mitoxantron volt (18). Az abirateron esetében a közbelső vizsgálati eredményeket tekintettük összehasonlíthatónak az enzalutamidvizsgálattal, ugyanis ezt is az első elemzésnél leállították.

A túlélési időben (elsődleges végpont) nem találtunk szignifikáns eltérést a két terápia között (1. ábra). Az enzalutamid a másodlagos végpontok közül a PSA-progresszióig eltelt idő (HR: 0,43, 95% KI: 0,31–0,59), a radiológiai progressziótól mentes túlélés (HR: 0,6, 95% KI: 0,5–0,72) és a PSA-választ adók aránya (RR: 7,48, 95% KI: 2,83–19,72) végpontokban szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az abirateronnál.

A kezelés nemkívánatos események miatti megszakítása és a nemkívánatos esemény miatt fellépő haláleset végpontokban nem volt szignifikáns eltérés az enzalutamid- és az abirateronterápia között. Hasonlóképpen nem találtunk szignifikáns különbséget a két kezelés között a gyakran fellépő nemkívánatos események tekintetében (fáradtság, hasmenés, szívrendellenesség, májfunkciók zavara).

MEGBESZÉLÉS

Munkánkban az enzalutamid hatásosságát és biztonságosságát elemeztük és hasonlítottuk össze a hazánkban poszt-docetaxel mCRPC esetén rendelhető hatóanyagokkal, az abirateronnal és a cabazitaxellel.

A nemzetközi szakirodalomban Golshayan és Antonarakis, valamint Hoffman-Censits és Kelly közleményei foglalkoztak az enzalutamidvizsgálatok hatásosságával és biztonságosságával mCRPC-ben (19, 20). Mukherji és mtsai hat III. fázisú RCT-t foglalnak össze mCRPC kezelésében (21). A szerzők az abirateron, cabazitaxel, sipuleucel-T, radium-223 (Alpharadin), denosumab és enzalutamid hatóanyagokat vizsgálták, szisztematikus irodalomkeresést azonban nem végeztek. Az összefoglaló közleményben a szerzők felhívják arra a figyelmet, hogy a klinikai vizsgálatokba bevont betegek között a 75 éves vagy idősebbek aránya a legtöbb esetben mindössze 20–30% volt, tehát nem reprezentálják jól a valós betegpopulációt (21). Loblaw és mtsai 25 olyan RCT-t tekintettek át, melyekben számos hatóanyagot – köztük az általunk is elemzett abirateront, enzalutamidot és cabazitaxelt – a docetaxel helyettesítésére vagy kiegészítésére alkalmaztak kemoterápia-naív vagy docetaxel után progrediáló mCRPC-s betegeknél (22). Iacovelli és mtsai metaanalízissel vizsgálták a már a diagnóziskor ECOG-2 státuszú betegek poszt-docetaxel abirateron- és enzalutamidkezelésének hatásosságát (23). Eredményeik alapján mindkét hatóanyag szignifikánsan növelte a csoport túlélési idejét (HR=0,72, 95% KI: 0,52–0,99) (23).

Direkt összehasonlításunkban mindhárom hatóanyag minden vizsgált elsődleges (túlélés) és másodlagos végpont-

ban (progressziómentes túlélés, PSA-progresszió nélküli túlélés, első csontrendszeri eseményig eltelt idő és PSA-válasz) szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a placebokezelésnél. Az indirekt összehasonlításba csak az enzalutamidot és az abirateront vontuk be, a cabazitaxel esetében nem volt közös komparátor. A túlélési idő tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két terápia között. Néhány másodlagos végpontban azonban az enzalutamid szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az abirateronterápiánál: PSA-választ adók aránya, PSA-progresszióig eltelt idő és radiológiai progressziótól mentes túlélés.

A biztonságosságot tekintve az enzalutamidkezelésben részesülő betegeknél egyik vizsgált nemkívánatos esemény előfordulása sem volt szignifikánsan gyakoribb a placebo-csoporttal összehasonlítva. Ezzel ellentétben az abirateronvizsgálat végső jelentése eredményei alapján a kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan többször fordult elő hasmenés és szívrendellenesség, habár szignifikánsan kevesebb alkalommal kellett nemkívánatos esemény fellépése miatt felfüggeszteni a terápiát. A két hatóanyag indirekt összehasonlítása során a nemkívánatos események tekintetében szignifikáns különbséget nem tudunk igazolni.

Összefoglalva, a jelen tanulmány és a szakirodalom eredményei alapján elmondhatjuk, hogy az enzalutamid klinikailag kedvező hatását, az abirateronnál szignifikánsan hatásosabb 3 másodlagos végpontban, és biztonságosan alkalmazható mCRPC-s betegek poszt-docetaxel terápiájában.

IRODALOM

- Rencz F, Brodsky V, Varga P, et al. A prosztatarák gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. Irodalmi áttekintés. *Orv Hetil* 13:509–520, 2014
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 6:1374–1403, 2013
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2:467–479, 2014
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. 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* 7:1148–1159, 2008
- Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a prosztatarák diagnosztikájáról, sebészi és hormonkezeléséről. *Magyar Közlöny* 30:6696–6721, 2010
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 11:1180–1192, 2011
- Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, et al. Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC): A UK Epidemiology Study. *Value Health* 3: A26, 2010
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.2 [updated September 2009]: The Cochrane Collaboration, 2009
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1:1–12, 1996
- Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. John Wiley & Sons, LTD, Chichester 2000
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 6:683–691, 1997
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 13:1187–1197, 2012
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005, 2011
- Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomized trial. *Lancet Oncol* 12:1210–1217, 2012
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 10:983–992, 2012
- Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 4:1017–1025, 2012
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2:138–148, 2013
- 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* 9747:1147–1154, 2010
- Golshayan AR, Antonarakis ES. Enzalutamide: an evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer. *Core Evid* 8:27–35, 2013
- Hoffman-Censits J, Kelly WK. Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 6:1335–1339, 2013
- Mukherji D, Pezaro CJ, Shamseddine A, et al. New treatment developments applied to elderly patients with advanced prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 6:578–583, 2013
- Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 7:406–430, 2013
- Iacovelli R, Altavilla A, Procopio G, et al. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 4:323–327, 2013