Verschillen tussen 'androgen receptor pathway inhibitors' bij gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom: behandelkeuzedilemma's in de praktijk

Differences between androgen receptor pathway inhibitors in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: treatment choice dilemmas in daily practice

drs. A.C.M. van de Luijtgaarden[1], dr. R.J. van Soest[2], prof. dr. R. de Wit[3], dr. R.C.N. van den Bergh[4], dr. N. Mehra[5]

SAMENVATTING

Het huidige behandelspectrum van gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom (mHSPC) omvat systemische 'doublet'-, en 'triplet'-therapieën van androgeendeprivatietherapie (ADT) met de nieuwe klasse antiandrogenen, de 'androgen receptor pathway inhibitors' (ARPI's), zo mogelijk gecombineerd met docetaxel bij chemotherapie-fitte patiënten. Onder ARPI vallen de androgeensyntheseremmer abirateron en de androgeenreceptorblokkers enzalutamide, apalutamide en darolutamide. Op basis van de consistent aangetoonde sterk verbeterde overlevingswinst van ADT met ARPI's (+/- docetaxel) ten opzichte van de combinatie van ADT met docetaxel, adviseren de internationale en Europese richtlijnen in 2023 en 2024 eerstelijnsinzet van ARPI's bij mHSPC. De Nederlandse richtlijnen hebben deze recente ontwikkelingen nog niet overgenomen. Recente meta-analyses tonen aan dat de verschillende ARPI's aanzienlijke verschillen vertonen in behandelingsgerelateerde toxiciteit, geneesmiddelinteracties en in de impact op specifieke patiëntengroepen, zoals ouderen en patiënten met cardiovasculaire risico's. Dit artikel staat stil bij hoe de huidige Nederlandse richtlijnen en het financieel gedreven restrictieve ARPI-voorschrijfbeleid niet langer stroken met de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is het essentieel dat behandelaren een weloverwogen keuze maken tussen de beschikbare ARPI's via gedeelde besluitvorming met de patiënt. Bij gelijkwaardige geschiktheid wordt geadviseerd de goedkoopste ARPI te kiezen.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2025;22:76-84)

SUMMARY

The current treatment spectrum of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) encompasses systemic 'doublet' and 'triplet' therapies of androgen deprivation therapy (ADT) with the new class of anti-androgens, the androgen receptor

[1]internist-oncoloog, Reinier Haga Prostaatkankercentrum, [2]uroloog, afdeling Urologie, Franciscus Gasthuis en Vlietland, [3]internist-oncoloog, Ronald de Wit Consulting, [4]uroloog, afdeling Urologie, Erasmus MC, [5]internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. A.C.M. van de Luijtgaarden, internist-oncoloog, Reinier Haga Prostaatkankercentrum, Postbus 5011, 2500 GA Delft, tel.: 015 260 47 64, e-mailadres: a.vandeluijtgaarden@rdgg.nl

Belangenconflict: Van de Luijtgaarden: honoraria ontvangen van Astellas, Bayer, Eisai, Ipsen, Janssen, MSD/AstraZeneca, Novartis en Pfizer, nevenfunctie: adviseur voor de Prostaatkankerstichting; Van Soest: honoraria ontvangen van Janssen, Bayer, Astellas, MSD, AstraZeneca en Sanofi; De Wit: honoraria ontvangen van Bayer, Merck en Astellas; Van den Bergh: honoraria ontvangen van Astellas, Bayer, Janssen, Amgen, Ipsen en MSD; Mehra: honoraria ontvangen van Janssen, BMS, Astellas, AstraZeneca, MSD, Bayer en Pfizer. Financiële ondersteuning: coördinatie door de Stichting Global Experts met financiële steun zonder inhoudelijke inbreng door Bayer B.V.

Trefwoorden: androgeenreceptor-'pathway'-remmers, ARPI, behandelalgoritme, kwaliteit van leven, gemetastaseerde prostaatkanker, tweede generatie antiandrogenen

Keywords: androgen receptor pathway inhibitors, ARPI, metastatic prostate cancer, quality of life, treatment algorithm

ONTVANGEN 4 MAART 2025, GEACCEPTEERD 18 MAART 2025.

pathway inhibitors (ARPIs), with the addition of docetaxel in chemotherapy-fit patients where feasible. ARPIs include the androgen synthesis inhibitor abiraterone and the androgen receptor blockers enzalutamide, apalutamide and darolutamide. Given the consistently demonstrated significant survival benefit of ADT with ARPIs (+/-docetaxel) compared to the combination of ADT with docetaxel, the international and European guidelines (2023 and 2024) recommend first-line use of ARPIs in mHSPC. The Dutch guidelines have not yet adopted these recent developments. Recent meta-analyses show that the different ARPIs show considerable differences in treatment-related toxicity, drug interactions and in the impact on specific patient groups, such as the elderly and patients with cardiovascular risks. This article discusses how the current Dutch guidelines and the financially driven restrictive ARPI prescribing policy no longer correspond to the standard of care. Therefore, it is essential that healthcare providers make a well-considered choice between the available ARPIs through shared decision-making with the patient. In cases of equal suitability, it is advised to select the least expensive ARPI.

INLEIDING

Prostaatkanker wordt bij ongeveer 15.000 mannen per jaar in Nederland gediagnosticeerd en is daarmee de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen.[1] Bij primaire diagnose hebben ruim 4.000 mannen gemetastaseerde ziekte (synchroon).[2] Ook ontwikkelt een aanzienlijk deel van de patiënten na in opzet curatieve lokale behandeling alsnog metastasen (metachroon). Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer worden genezen en de behandeling is dus palliatief. Het doel van de behandeling is het remmen van de ziekteprogressie, het uitstellen van symptomen en het behouden of verbeteren van de kwaliteit van leven. De ziektelast is groot en daarom is er behoefte aan therapieën die levensverlengend zijn met een gunstig bijwerkingenprofiel.

Sinds de veertiger jaren van de vorige eeuw is androgeendeprivatietherapie (ADT) de basis van de behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom (mHSPC). ADT kan worden gerealiseerd door chirurgische castratie (bilaterale orchidectomie) of chemische castratie met LHRH-(ant)agonisten. Deze behandeling leidt tot reductie van de circulerende testosteronspiegels, waardoor de groei van de hormoongevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geremd. Onder ADT is progressie naar metastatisch castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) vrijwel onvermijdelijk en dit gaat gepaard met een verslechtering van de levenskwaliteit en beperktere behandelopties die steeds een beperkte winst op overleving geven. Daarom zijn behandelingen, oorspronkelijk ontwikkeld in de mCRPC-setting, achtereenvolgens getest op hun vermogen om de overgang naar mCRPC te vertragen en zo overlevingswinst te realiseren. Allereerst werd onderzocht of de toevoeging van docetaxel aan ADT dit doel kon bereiken. Sinds 2015 is bij mannen met ≥4 botmetastasen op CT/botscan, waarvan ≥1 buiten bekken of wervels, die 'fit' zijn voor chemotherapie, aangetoond dat intensivering door toevoegen van zes cycli docetaxel en prednison aan ADT een significante overlevingswinst oplevert. Een meta-analyse van drie klinische studies (CHAARTED[3], GETUG-AFU 15[4] en STAMPEDE[5]) rapporteerde een 'overall survival' (OS)-hazardratio (HR) van 0,77 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,68-0,87; p<0,0001).[6] De winst was niet significant bij laagvolumeziekte.[7]

Naarmate de inzichten in de mechanismen van resistentie, zoals de intracellulaire androgeenproductie vanuit zowel tumorcellen als steroïdeprecursors in de bijnier toenamen, werd de focus verlegd naar gebruik van systemische 'doublet'-therapieën van ADT met een 'androgen receptor pathway inhibitor' (ARPI). Onder ARPI valt de androgeensyntheseremmer abirateron, waarvan de werkzaamheid werd aangetoond in de STAMPEDE- en LATITUDE-studies (respectievelijk OS-HR 0,63 (95%-BI 0,52-0,76) en OS-HR 0,62 (95%-BI 0,51-0,76)[8-10] en de androgeenreceptorblokkers enzalutamide (ENZAMET-studie 2019; OS-HR 0,67 (95%-BI 0,52-0,86)/ARCHES-studie 2019; PFS-HR ('progression-free survival'; progressievrije overleving) 0,39 (95%-BI 0,3-0,5))[11-13] en apalutamide (TITAN-studie 2019; OS-HR 0,67 (95%-BI 0,51-0,89)).[14,15] Een derde androgeenreceptorblokker, darolutamide, is recentelijk onderzocht als systemische 'doublet'-therapie (ARANOTE-studie, 2024; PFS-HR 0,54 (95%-BI 0,41-0,71); OS-HR 0,81 (95%-BI 0,59-1,12)), en is in afwachting van Europese registratie.[16,17] Abirateron dient als enige ARPI altijd met een lage dosis prednison of prednisolon te worden voorgeschreven om de door CYP17-remming veroorzaakte toename van mineralocorticoïden te compenseren.

Na behandelintensivering met de zogenoemde systemische 'doublet'-therapie met ADT in combinatie met docetaxel of een ARPI, is meer recentelijk de systemische 'triplet'-therapie geïntroduceerd, waarbij aan ADT zowel docetaxel als een ARPI wordt toegevoegd. In de PEACE-1-

TABEL 1. Standaardbehandeling van patiënten met mHSPC volgens de internationale en Europese richtlijnen.[23-25]

Patiëntenpopulatie	Ziektedeterminanten	Keuze behandeling
Patiënten die 'fit' zijn voor chemotherapie	• Ongeacht ziektevolume[a] • Synchroon (de novo)	Systemische 'triplet'-therapie: ADT + ARPI + docetaxel
Patiënten die niet 'fit' of niet geschikt zijn voor chemotherapie	• Ongeacht ziektevolume (hoog of laag[b]) • Ongeacht tijdstip optreden (synchroon of metachroon[a] (recidief)	Systemische 'doublet'-therapie: ADT + ARPI
	• Laagvolumeziekte • Synchroon (de novo) • Risico op comorbiditeit, geneesmiddel-interacties of een verminderde tolerantie voor systemische therapie	ADT + radiotherapie

[a] In een post-hoc-analyse van de ARASENS-studie (DOI: 10.1200/JCO.23.00041) werd ziektevolume geclassificeerd volgens de CHAARTED- en LATITUDE-risicocriteria en de bijbehorende uitkomsten geëvalueerd. Deze analyse toonde een vergelijkbare HR voor zowel hoogvolume- als laagvolumeziekte volgens de CHAARTED-criteria, maar geen statistisch significant voordeel voor patiënten met laagvolumeziekte. De PEACE-1-studie was daarentegen vooraf gestratificeerd op basis van CHAARTED-volume en toonde geen meerwaarde van systemische 'triplet'-therapie bij laagvolumeziekte ten opzichte van systemische 'doublet'-therapie met docetaxel. Op basis van de ARASENS-data maken de internationale en Europese richtlijnen geen onderscheid op basis van ziektevolume. Deze groep auteurs adviseert, op basis van de balans tussen bijwerkingen en effectiviteit, om systemische 'triplet'-therapie uitsluitend toe te passen bij patiënten met hoogvolumeziekte.

[b] Het is belangrijk op te merken dat de inclusiecriteria in de relevante studies aanzienlijk varieerden, wat heeft geleid tot een wisselende vertegenwoordiging van patiënten met laagvolumeziekte en metachrone metastasen.

ADT=androgeendeprivatietherapie, ARPI='androgen receptor pathway inhibitor', mHSPC=gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom.

studie werd bij fitte patiënten met hoogvolumeziekte aangetoond dat de toevoeging van abirateron aan ADT en docetaxel resulteert in een verdere verbetering van de overleving (OS-HR 0,75; 95%-BI 0,59-0,95).[18] Eveneens liet de ARASENS-studie zien dat de toevoeging van darolutamide aan ADT en docetaxel een vergelijkbaar voordeel biedt (OS-HR 0,68; 95%-BI 0,57-0,80).[19] Van deze beide ARPI's heeft alleen darolutamide een systemische 'triplet'-therapieregistratiestatus.[20,21] Het is niet de verwachting dat abirateron hiervoor zal worden geregistreerd vanwege het verlopen patent. Toepassing van abirateron als systemische 'triplet'-therapie wordt daarmee geclassificeerd als off-labelgebruik, waardoor de Federatie van Medisch Specialisten (FMS) de behandelend specialist adviseert de patiënt te informeren.[22] De behandeling met ARPI's wordt, hetzij als systemische 'doublet'-therapie of 'triplet'-therapie, langdurig toegepast tot aan het optreden van progressie van de prostaatkanker.

STAND VAN DE WETENSCHAP EN PRAKTIJK

Op basis van de consistent aangetoonde overlevingswinst met ARPI's zijn de internationale en Europese richtlijnen in 2023 en 2024 aangepast naar een eerstelijnsinzet van ARPI's bij het mHSPC.[23-25] De Nederlandse richtlijnen, die voor het laatst vóór deze herziening zijn bijgewerkt, hebben deze recente ontwikkelingen nog niet overgenomen en adviseren nog in bepaalde gevallen ADT en docetaxel als intensivering.[26] Uit de recente literatuur, met name de netwerkmeta-analyse van Riaz et al., blijkt dat een systemische 'doublet'-therapie met ADT en een ARPI de overleving significant sterker verbetert ten opzichte van de combinatie van ADT met docetaxel.[27] Daarbij blijkt eveneens dat bij patiënten die fit genoeg zijn voor docetaxel, directe toevoeging van docetaxel aan ADT en een ARPI de overleving verder verbetert dan de combinatie van ADT met docetaxel. De huidige stand van de wetenschap en praktijk laat zien dat de traditionele ADT en docetaxel-benadering eigenlijk achterhaald is.

Op basis van de internationale en Europese richtlijnen kunnen drie behandelgroepen van patiënten met mHSPC worden onderscheiden (zie *Tabel 1*).[23-25] Ten eerste patiënten die niet in aanmerking komen voor of niet 'fit' zijn voor chemotherapie – ongeacht het ziektevolume of het tijdstip van metastasering (synchroon (de novo) of metachroon (recidiverend)) – komen in aanmerking voor een systemische 'doublet'-therapie, bestaande uit ADT in combinatie met één van de vier ARPI's. Ten tweede voor patiënten die zowel fit zijn voor chemotherapie als een hoogvolumeziekte hebben, wordt een systemische 'triplet'-therapie aanbevolen, waarbij ADT wordt gecombineerd met docetaxel en een ARPI. Omdat de patiëntengroep met metachrone metastasen relatief klein is, is het bewijs voor deze subgroep minder overtuigend. Ten derde bij patiënten met synchroon gemetastaseerde laagvolumeziekte, waarbij het risi-

co op comorbiditeit, geneesmiddelinteracties of een verminderde tolerantie voor systemische therapie een belangrijke overweging is en het vermijden van bijwerkingen essentieel is, kan worden gekozen voor lokale radiotherapie met ADT als goed alternatief op basis van de STAMPEDE-studie.[5]

TABEL 2. Klinisch relevante verschillen tussen ARPI's in bijwerkingen, interacties en effect van leeftijd op de overlevingswinst wanneer toegepast als systemische 'doublet'-therapie of 'triplet'-therapie bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom (mHSPC). ■ geeft aan bij voorkeur 'niet gebruiken'.[28-30,32-34]

Systemische 'doublet'-therapie: keuze ARPI													
Systeem/orgaan-klasse/ernstige bijwerkingen/interacties/leeftijd	Cardiovasculaire aandoeningen	Centraal zenuwstelsel aandoeningen					Huidaandoeningen	Leveraandoeningen	Graad ≥3 bijwerkingen	Comorbiditeit met polyfarmacie	Leeftijd	
	Hypertensie Aritmieën Myocardinfarct Hartfalen Vasculaire aandoeningen[a]	Mentale stoornissen	Cognitieve stoornissen	Insulten	Vallen	Vermoeidheid	Cutane toxiciteit	Levertoxiciteit	ADT + ARPI versus ADT alleen	Geneesmiddel-interacties	<70 jaar	≥70 jaar
Abirateron (+ prednison)	■		■		■			■	>10% LATITUDE-studie: 63% vs. 48% STAMPEDE-studie: 47% vs. 33%	Substraat: SULT2A1 en CYP3A4 Gebruik vermijden van sterke CYP3A4-inductoren Voorzichtigheid aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening met substraten van CYP2D6 of CYP2C8		■
Enzalutamide	■	■	■	■	■	■			>10% ARCHES-studie: 39,2 vs, 27,9% ENZAMET-studie: 57% vs. 43%	Substraat: CYP2C8; in mindere mate door CYP3A4 Gebruik vermijden van sterke CYP2C8-remmer Gebruik vermijden van sterke CYP3A4- en CYP2C8-inductoren Gebruik vermijden van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte of substraten van CYP2C9/19 of CYP3A4		
Apalutamide	■			■		■	■		<2% TITAN-studie: 42,2% vs. 40,8%	Substraat: CYP2C8 en CYP3A4 Sterke inductor van CYP3A4, CYP2C19 Zwakke inductor van CYP2C9 Gebruik vermijden van sterke CYP3A4- en CYP2C8-inhibitoren Gebruik vermijden van geneesmiddelen met substraten van CYP3A4, 2C19, 2C9 UGT, P-gp, BCRP of OATP1B1 vanwege verlies van werkzaamheid van deze middelen		
Darolutamide									0% ARANOTE-studie: 35,5% vs. 35,7%	Laag potentieel voor CYP3A4- en andere CYP-gemedieerde interacties Gebruik vermijden van matige en sterke CYP3A4-inductoren en P-gp-inductoren		

VERVOLG Tabel 2.

Systemische 'triplet'-therapie: keuze ARPI

Systeem/orgaan-klasse/ernstige bijwerkingen/ interacties/ leeftijd	Cardiovasculaire aandoeningen		Centraal zenuwstelsel aandoeningen					Huidaandoeningen	Leveraandoeningen	Graad ≥3 bijwerkingen	Comorbiditeit met polyfarmacie	Leeftijd	
	Hypertensie	Aritmieën Myocardinfarct Hartfalen Vasculaire aandoeningen[a]	Mentale stoornissen	Cognitieve stoornissen	Insulten	Vallen	Vermoeidheid	Cutane toxiciteit	Levertoxiciteit	ADT + docetaxel + ARPI versus ADT + docetaxel	Geneesmiddelin-teracties	<70 jaar	≥70 jaar
Abirateron (+ prednison)	■			■		■			■	>10% PEACE-1-studie: 63% vs. 52%	Substraat: SULT2A1 en CYP3A4 Gebruik vermijden van sterke CYP3A4-inductoren Voorzichtigheid aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening met substraten van CYP2D6 of CYP2C8		
Darolutamide										<3% ARASENS-studie: 70,2% vs. 67,5%	Laag potentieel voor CYP3A4- en andere CYP-gemedieerde interacties Gebruik vermijden van matige en sterke CYP3A4-inductoren en P-gp-inductoren		

[a] *Vasculaire toxiciteit omvat atherosclerose (coronair, perifeer of carotis), arteriële of veneuze trombose, abnormale vasoreactiviteit en elke symptomatische vasculaire toxiciteit.*

NIEUWE INZICHTEN TEN AANZIEN VAN DE KEUZE TUSSEN ARPI'S

Nieuwe inzichten omtrent de keuze tussen ARPI's onderstrepen dat, hoewel de gehele klasse als standaardbehandeling bij mHSPC kan dienen – hetzij in een systemische 'doublet'- of 'triplet'-therapie – er op basis van het moleculaire werkingsmechanisme en de farmacologische eigenschappen belangrijke verschillen in het tolerantieprofiel bestaan (zie *Tabel 2*). Abirateron, als syntheseremmer, is primair geassocieerd met cardiovasculaire toxiciteit, vooral bij patiënten met een bestaande cardiale voorgeschiedenis, en met leverfunctiestoornissen. De receptorantagonisten – zoals enzalutamide en apalutamide – geven vaker neurocognitieve bijwerkingen, waaronder depressie, cognitieve stoornissen en vallen. De uitzondering hierop is darolutamide, dat door zijn mindere passage van de bloed-hersenbarrière een gunstiger neurocognitief profiel heeft. Apalutamide kent ook huidtoxiciteit. Behandelingen met apalutamide of enzalutamide leiden vaker tot ernstige geneesmiddelinteracties. Dit is een belangrijk aandachtspunt gezien de hoge prevalentie van multimorbiditeit en polyfarmacie bij oudere mannen. Tevens worden verschillen in het optreden van ernstige bijwerkingen ≥graad 3 gezien.

Steeds meer meta-analyses gebaseerd op gerandomiseerde klinische studies ('randomised clinical trials'; RCT's) bevestigen deze verschillen. Vanwege de beperking dat de geïncludeerde patiënten in RCT's reeds zijn gescreend voor specifieke aandoeningen zoals cardiovasculaire en centraalzenuwstelsel (CNS)-aandoeningen en daarmee niet de dagelijkse praktijk weerspiegelen, representeren de meta-analyses waarschijnlijk de meest conservatieve evaluatie. Verschillen in toxiciteit zijn in een 'real world'-populatie doorgaans meer uitgesproken.

Op basis van een meta-analyse van 26 RCT's analyseerden Matsukawa et al. de CNS-gerelateerde bijwerkingen: mentale stoornissen, cognitieve stoornissen, epilepsie, vermoeidheid en vallen.[28] Zij observeerden dat enzalutamide een significante toename in risico voor alle beoordeelde CNS-gerelateerde bijwerkingen toonde. Bij abirateron stonden cognitieve stoornissen, vallen en vermoeidheid op de voorgrond. Bij apalutamide was dit vallen, vermoeidheid, mentale stoornissen en epilepsie. Omgekeerd

vertoonde darolutamide geen significante toename in risico voor CNS-gerelateerde bijwerkingen, behalve voor vermoeidheid.

Een netwerkmeta-analyse van 13 RCT's (16.292 patiënten) van Aziz et al. evalueerde voor onder andere eerstelijns-mHSPC-therapieën het voorkomen van de door de 'International Cardio-Oncology Society' (IC-OS) gedefinieerde vijf cardiotoxiciteiten: hartfalen, myocarditis, vasculaire toxiciteit, hypertensie en aritmieën.[29] De uitkomsten lieten zien dat de systemische 'triplet'-therapie met abirateron, docetaxel en ADT geassocieerd was met statistisch significant meer hypertensie en aritmieën ten opzichte van 'triplet'-therapie met darolutamide, docetaxel en ADT en van 'doublet'-therapie met ADT en docetaxel. 'Triplet'-therapie met darolutamide, docetaxel en ADT werd geassocieerd met meer hartfalen dan 'doublet'-therapie met ADT en docetaxel. In de algehele populatie die in aanmerking komt voor 'doublet'-therapie leken geen statistisch significante verschillen te bestaan tussen 'doublet'-therapie met ADT en een ARPI, ongeachte welke ARPI, versus 'doublet'-therapie met ADT en docetaxel. Deze evaluatie impliceert dat een nauwkeurige screening op cardiovasculaire risico's essentieel is voor patiënten die in aanmerking komen voor intensieve 'triplet'-therapie. Op de 2024 'Advanced Prostate Cancer Consensus Conference' (APCCC) bleek dat 89% van de behandelaren vóór cardiovasculaire risicoscreening is voorafgaande aan de behandelkeuze bij mHSPC.[30]

Naast de impact van bijwerkingen bij gebruik van ARPI's, kunnen potentiële geneesmiddelinteracties eveneens impact hebben op de uitkomsten van de behandeling met een ARPI. Aangezien prostaatkanker voornamelijk oudere mannen (>65 jaar) betreft, verhogen comorbiditeit en de daaruit voortvloeiende polyfarmacie het risico op geneesmiddelinteracties. Meer dan 60% van de Nederlandse mannen >65 jaar heeft meerdere chronische aandoeningen (multimorbiditeit).[31] Gasperoni et al. observeerden dat er grote verschillen tussen ARPI's bestaan. Deze verschillen worden weergegeven in *Tabel 2*.[32]

Naast behandelingsgerelateerde toxiciteit blijkt leeftijd een belangrijke voorspeller te zijn in de uitkomsten van de behandeling. Op basis van een meta-analyse van 14 RCT's observeerden Morgans et al. dat, hoewel behandelingsintensivering met docetaxel en/of met ARPI's (zowel in 'doublet'- als in 'triplet'-therapie) een evident voordeel liet zien in de gehele populatie ongeacht ziektestadium, er een significant verschil (p<0,001) was in overlevingswinst tussen oudere mannen (≥70 jaar) en jongere mannen (respectievelijk OS-HR 0,80; 95%-BI 0,74-0,87; p<0,0001, en OS-HR 0,65; 95%-BI 0,59-0,72; p<0,0001).[33] Mourey et al. observeerden dit effect al eerder in de PEACE-1-studie (oudere patiënten ≥70 jaar, OS-HR 0,95; 95%-BI 0,72-1,25 vergeleken bij jongere patiënten <70 jaar, OS-HR 0,73; 95%-BI 0,58-0,92), echter met uitzondering van de subgroep van mannen die fit genoeg waren.[34] Het verminderde voordeel is waarschijnlijk te wijten aan meer toxiciteit van abirateron bij oudere patiënten, wat leidt tot frequentere en eerdere stopzetting van abirateron. Morgans et al. vonden in de leeftijdsgroep ≥70 jaar een sterke aanwijzing voor een statistisch significant (p=0,047) klassespecifiek effect. Behandelingsintensivering bij oudere mannen met abirateron en/of docetaxel met ADT had een minimaal overlevingsvoordeel (OS-HR 0,92; 95%-BI 0,77-1,10; p=0,38) in vergelijking met een significant overlevingsvoordeel bij behandelingsintensivering bij oudere mannen met een androgeenreceptorblokker (darolutamide, enzalutamide of apalutamide; OS-HR 0,71; 95%-BI 0,63-0,81; p<0,001).[33] Het leeftijdseffect op de overleving gerapporteerd door Morgans en Mourey lijkt het meest uitgesproken voor abirateron.[33,34]

AANBEVELINGEN OP BASIS VAN OVERLEVINGSWINST, BEHANDELINGSGERELATEERDE TOXICITEIT EN KOSTEN

Het verschil tussen de internationale en Europese richtlijnen en Nederlandse behandelrichtlijnen en de hier besproken bevindingen uit de recentelijk gepubliceerde wetenschappelijke (evidencebased) evaluaties over de verschillen tussen ARPI's in overleving, behandelingsgerelateerde toxiciteit en interacties noodzaken deze multidisciplinaire groep van urologen en internist-oncologen om aanbevelingen te doen ten aanzien van de keuze van deze geneesmiddelen wanneer zij worden toegepast als intensiveringsbehandeling bij patiënten met mHSPC. Deze multidisciplinaire auteurs, allen niet verbonden aan de Nederlandse richtlijncommissies, beogen een onafhankelijk en inhoudelijk onderbouwd behandelstandpunt neer te leggen. Dit dient als bouwsteen voor een toekomstige actualisatie van de Nederlandse richtlijnen op dit gebied door beide beroepsverenigingen: de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). De belangrijkste drijfveren voor de aanbevelingen relateren aan de twee kerndoelstellingen van mHSPC, namelijk levensverlenging en verbetering of behoud van de kwaliteit van leven.

De auteurs adviseren optimalisatie van de effectiviteit van de intensiveringsbehandeling door de systemische 'doublet'-therapie ADT en docetaxel te vervangen door eerstelijnsbehandeling met de 'doublet'-therapie ADT en een

MEETINSTRUMENTEN

G8 – 'Geriatric 8 Screening Tool': een screeningsinstrument voor geriatrische kwetsbaarheid bij oudere patiënten, vaak gebruikt in de oncologie om te bepalen of een uitgebreid geriatrisch assessment nodig is.
6CIT – 'Six-Item Cognitive Impairment Test': een korte cognitieve test die wordt gebruikt om milde cognitieve stoornissen en dementie te detecteren.
SCORE2 – 'Systematic COronary Risk Evaluation 2': een risicoscore die wordt gebruikt om het 10-jaarsrisico op fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen in verschillende leeftijdsgroepen te berekenen.
U-Prevent: een digitaal instrument dat gepersonaliseerde risico-inschattingen en behandelstrategieën biedt voor cardiovasculaire aandoeningen, gebaseerd op individuele patiëntgegevens.

ARPI en daar waar aangewezen door 'triplet'-therapie met ADT, docetaxel en een ARPI (zie *Tabel 1*). Dit heeft tot doel te voorkomen dat mHSPC-patiënten in Nederland worden onderbehandeld en daardoor een potentieel overlevingsvoordeel mislopen.
Voor de veiligheid pleit de groep voor een uitgebreide risicoanalyse, met name op cardiovasculaire parameters, voorafgaand aan de keuze voor een ARPI. Deze analyse dient, conform de aanbevelingen van de APCCC, te worden uitgebreid met neurologische criteria, evaluatie van geneesmiddelinteracties en aandacht voor leeftijd. Een dergelijke risicoanalyse kan als vast onderdeel in het proces van gedeelde besluitvorming worden meegenomen.
De keuze tussen de verschillende ARPI's, zoals weergegeven in *Tabel 2*, houdt rekening met individuele patiëntkenmerken en de specifieke farmacologische eigenschappen.

Ten aanzien van doelmatigheid geldt dat, wanneer de risicoanalyse dit toestaat, voor de goedkoopste ARPI kan worden gekozen. Bij patiënten <70 jaar die in aanmerking komen voor systemische 'doublet'-therapie en geen cardiovasculaire comorbiditeit hebben, kan voor abirateron worden gekozen, wat sinds 2022 uit patent is. Bij patiënten ≥70 jaar wordt, in tegenstelling tot andere ARPI's, abirateron niet aanbevolen, ongeacht de aanwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit, vanwege het ontbreken van overlevingswinst in deze subgroep bij behandeling met abirateron. Bij toepassing van systemische 'triplet'-therapie wordt abirateron niet aanbevolen bij patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit. Bij deze patiënten heeft de ARPI darolutamide de voorkeur, aangezien de kans op cardiovasculaire toxiciteit kleiner is dan bij abirateron. Het toedienen van ADT en docetaxel in deze situatie zonder ARPI zou leiden tot minder overlevingswinst.

HUIDIGE BEHANDELPROBLEMATIEK IN NEDERLAND

De behandeling met ARPI's behoort in Nederland tot de geneesmiddelcategorie 'dure geneesmiddelen' (wanneer de kosten per patiënt per jaar > €1.000 bedragen).[35] Door de relatief goedkopere systemische 'doublet'-therapie met ADT en docetaxel als voorkeursbehandeling in de Nederlandse richtlijn aan te wijzen boven het gebruik van de 'doublet'-therapie met de relatief duurdere ARPI's, zorgde dit tot voor kort voor een beperkt marktaandeel van de destijds drie beschikbare, 'dure geneesmiddelen' (in 2021 ongeveer 442 ARPI-gebruikers, waarvan 366 abirateron-gebruikers, 36 enzalutamidegebruikers en 40 apalutamidegebruikers versus 966 docetaxelgebruikers; bron Vektis, nationale ziekenhuisdatabase).[26,36] Sinds september 2022 is abirateron uit patent, waardoor goedkopere biosimilars op de markt komen en abirateron in toenemende mate wordt voorgeschreven. Het gebruik van de duurdere ARPI's, zoals enzalutamide en apalutamide, blijft beperkt door extra toestemmingsvereisten of contractuele restricties; voor darolutamide is in Nederland geen vergoeding beschikbaar. Dit financieel restrictieve beleid dwingt behandelaren de goedkoopste ARPI voor te schrijven, ook in situaties waarin een andere ARPI behandelingsgerelateerde toxiciteit kan vermijden en meer overlevingswinst geeft.

Een financieel restrictief ARPI-beleid wordt tevens gezien bij de toepassing van systemische 'triplet'-therapie. Ondanks dat de internationale- en Europese richtlijnen[23-25] en de Nederlandse commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO op medische gronden systemische 'triplet'-therapie aanbevelen met abirateron of darolutamide, ADT en docetaxel bij fitte, de novo, mHSPC-patiënten met hoogvolumeziekte[37,38], is darolutamide op financiële gronden door de Nederlandse overheid[39] niet toegelaten tot de basisverzekering. Hoewel de overheid darolutamide wel beoordeelt als stand van de wetenschap en praktijk is het te duur bevonden ten opzichte van het uit patent zijnde abirateron.[39] De huidige situatie leidt er in de praktijk toe dat de ongeveer 10% van de patiënten met cardiovasculaire risico's die wel in aanmerking komen voor 'triplet'-therapie geen toegang heeft tot de enig andere hiervoor onderzochte en geregistreerde ARPI darolutamide. Abirateron is in deze situatie off-label en zal leiden tot een toename in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De auteurs zijn van mening dat

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. **De multidisciplinaire groep auteurs adviseert op Nederlands niveau aansluiting te zoeken bij internationale en Europese richtlijnen met ARPI's als eerstelijnsbehandeling (zowel in 'doublet'- als 'triplet'-therapie) in plaats van ADT + docetaxel, met als doel te voorkomen dat mHSPC-patiënten in Nederland worden onderbehandeld en daardoor een potentieel overlevingsvoordeel mislopen.**
2. **Voer vóór de keuze voor een ARPI een gedetailleerde risicoanalyse uit, met bijzondere aandacht voor cardiovasculaire en neurologische parameters, geneesmiddelinteracties en de leeftijd van de patiënt, omdat deze direct invloed heeft op de behandeluitkomsten en de kwaliteit van leven. Integreer deze analyse in een proces van gedeelde besluitvorming, waarbij de patiënt actief wordt betrokken op basis van zijn individuele risicoprofiel en voorkeuren, en in het multidisciplinaire overleg.**
3. **Implementeer 'zorg op maat': medische overwegingen op basis van een gepersonaliseerde risicoanalyse vormen de primaire basis voor de therapiekeuze, waarna bij gelijke geschiktheid de goedkoopste ARPI wordt aanbevolen. Dit voorkomt onnodige cardiovasculaire toxiciteit, terwijl levensverlenging en kwaliteit van leven worden nagestreefd, en bespaart kosten waar mogelijk.**
4. **Voor specifieke patiëntengroepen – met name mannen die in aanmerking komen voor systemische 'doublet'- of 'triplet'-therapie en tevens aanzienlijke cardiovasculaire risicofactoren hebben – is het op medische gronden aangewezen dat het vergoedingsbeleid alternatieve behandelopties ondersteunt.**
5. **De aanbevelingen in dit artikel vormen een onafhankelijk behandelstandpunt dat als bouwsteen kan dienen voor beleidsmatige beslissingen door verzekeraars en overheid en voor een update van de Nederlandse behandelrichtlijnen.**

darolutamide in deze situatie een beschikbare behandeling zou moeten zijn.

CONCLUSIE

Een optimale inzet van ARPI's in de eerstelijnsbehandeling van mHSPC-patiënten kan niet zonder een grondig inzicht in de farmacokinetische eigenschappen, interacties en behandelingsgerelateerde toxiciteit van deze middelen. Een voorafgaande, gedetailleerde risicoanalyse per patiënt is cruciaal, omdat deze direct invloed heeft op de behandeluitkomsten en de kwaliteit van leven.

Recente wetenschappelijke inzichten – waaronder de bewezen overlevingsvoordelen van systemische 'doublet'- en 'triplet'-therapieën met ARPI's in vergelijking met ADT en docetaxel, alsook de invloed van leeftijd en individuele toxiciteitsprofielen – maken duidelijk dat de huidige Nederlandse richtlijn en het financieel gedreven restrictieve ARPI-voorschrijfbeleid niet langer stroken met de stand van de wetenschap en praktijk.

In het belang van gelijke kansen van mHSPC-patiënten op eerstelijnsbehandeling met een ARPI, pleiten de auteurs voor 'zorg op maat', waarin medische overwegingen de primaire basis vormen voor de therapiekeuze met inachtneming van doelmatigheid, nadat een gepersonaliseerde, gedetailleerde risicoanalyse met bijzondere aandacht voor cardiovasculaire en neurologische parameters (met behulp van meetinstrumenten zoals G8, 6CIT, SCORE2 en U-Prevent; zie *kader*), geneesmiddelinteracties en de leeftijd van de patiënt is uitgevoerd. Hiermee kan onnodige cardiovasculaire toxiciteit worden voorkomen en levensverlenging met behoud van kwaliteit van leven worden nagestreefd voor patiënten met mHSPC en bespaart kosten waar mogelijk.

Deze aanbevelingen vormen een onafhankelijk, inhoudelijk behandelstandpunt dat als bouwsteen kan dienen voor beleidsmatige beslissingen door verzekeraars en overheid, alsook voor een update van de Nederlandse behandelrichtlijnen.

REFERENTIES

1. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Utrecht. Geraadpleegd 19 februari 2025. https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=8a0f636b-291b-41fa-bdaf-3ca93bfd35e1
2. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Utrecht. Geraadpleegd 19 februari 2025. https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=2fd4e072-e15f-4e37-8ec8-6468c7638111
3. Sweeney CJ, et al. N Engl J Med 2015;373:737-46.
4. Gravis G, et al. Lancet Oncol 2013;14:149-58.
5. Clarke NW, et al. Ann Oncol 2019;30:1992-2003.
6. Sathianathen NJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2018;2018:CD012816.

7. Vale CL, et al. Lancet Oncol 2023;24:783-97.
8. James ND, et al. N Engl J Med 2017;377:338-51.
9. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2017;377:352-60.
10. Samenvatting van de Productkenmerken abirateron (Zytiga®). https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_nl.pdf
11. Davis ID, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. N Engl J Med 2019;381:121-31.
12. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol 2019;37:2974-86.
13. Samenvatting van de Productkenmerken enzalutamide (Xtandi®). https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_nl.pdf
14. Chi KN, et al; TITAN Investigators. N Engl J Med 2019;381:13-24.
15. Samenvatting van de Productkenmerken enzalutamide (Erleada®). https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/erleada-epar-product-information_nl.pdf
16. Saad F, et al. J Clin Oncol 2024;42:4271-81.
17. Clarke H. Urology Times. https://www.urologytimes.com/view/eu-approval-sought-for-darolutamide-plus-adt-in-mhspc
18. Fizazi K, et al. Lancet 2022;399:1695-707.
19. Smith MR, et al. N Engl J Med 2022;386:1132-42.
20. Samenvatting van de Productkenmerken abirateron (Zytiga®). https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_nl.pdf
21. Samenvatting van de Productkenmerken darolutamide (Nubeqa®). https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_nl.pdf
22. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Offlabelgebruik van geneesmiddelen. Diemen. Geraadpleegd 23 februari 2025. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/offlabel-gebruik-van-geneesmiddelen
23. Virgo KS, et al. J Clin Oncol 2023;41:3652-56.
24. Fizazi K, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2023;34:557-63.
25. Tilkia D, et al. Eur Urol 2024;86:164-82.
26. Specialisten FM (2016). https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/gemetastaseerd_pros taatcarcinoom.html
27. Riaz IB, et al. JAMA Oncol 2023;9:635-45.
28. Matsukawa A, et al. Clin Genitourinary Cancer 2025;23:102251.
29. Aziz MZ, et al. Eur Urol 2025;87:15-26.
30. Gillessen S, et al. Eur Urol 2025;87:157-216.
31. VZInfo. 1 januari 2022. Prevalentie van het aantal chronische aandoeningen en multimorbiditeit. https://www.vzinfo.nl/chronische-aandoeningen-en-multimorbiditeit/leeftijd-en-geslacht#:~:text=5%2C7%20miljoen%20mensen%20met,ten%20minste%20%C3%A9%C3%A9n%20chronische%20ziekte.F
32. Gasperoni L, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024;20:491-502.
33. Morgans AK, et al. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.118
34. Mourey L. DOI:10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.20
35. Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).Criteria aanvraag van add-on voor dure geneesmiddelen. Geraadpleegd 28 februari 2025. https://www.nza.nl/zorgsectoren/geneesmiddelenzorg/registreren-en-declareren-in-de-msz/wilt-u-een-add-on-geneesmiddel-aanvragen
36. Zorginstituut Nederland. Rapportage Vektisdata gebruik van ARPI's. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/28/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-darolutamide-nubeqa-voor-de-behandeling-van-uitgezaaide-prostaatkanker
37. Commissie BOM advies: Darolutamide toegevoegd aan androgeendeprivatietherapie en docetaxel bij gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Geraadpleegd 28 februari 2025. https://www.nvmo.org/bom/abirateron-en-prednison-toegevoegd-aan-androgeendeprivatietherapie-met-of-zonder-docetaxel-bij-hormoongevoelig-gemetastaseerd-prostaatcarcinoom/?meta
38. Commissie BOM advies: Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeendeprivatietherapie met of zonder docetaxel bij hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Geraadpleegd 28 februari 2025. https://www.nvmo.org/bom/darolutamide-toegevoegd-aan-androgeendeprivatietherapie-en-docetaxel-bij-gemetastaseerd-hormoongevoelig-prostaatcarcinoom/?meta
39. Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Geneesmiddelenbeleid. Kamerstuk 29477 nummer 906. 4 september 2024. https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29477-906.html