

# Radium-223-chloride versus rhenium-188-HEDP ter behandeling van patiënten met ossaal gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom: de RaRe-studie

Radium-223-chloride versus rhenium-188-HEDP in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: the RaRe-study

drs. J.C.L. Notohardjo<sup>1</sup>, drs. E.W. Bouman-Wammes<sup>1</sup>, dr. H.J. Bloemendaal<sup>2</sup>, dr. R. Lange<sup>3</sup>, dr. R. ter Heine<sup>4</sup>, dr. J.M. van Dodewaard<sup>2</sup>, prof. dr. H.M.W. Verheul<sup>1</sup>, dr. J.M.H. de Klerk<sup>2</sup> en dr. A.J.M. van den Eertwegh<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Voor patiënten met ossale metastasen van een castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC) is behandeling met een botzoekend radiofarmacon een veelbelovende behandelmogelijkheid, zowel ter palliatie van botpijn als ter verbetering van de overlevingsduur. In de literatuur zijn aanwijzingen dat rhenium-188-HEDP (een bèta-straler) behalve een palliatief effect ook een positieve invloed op de overleving kan hebben. Dit laatste is bewezen voor radium-223-chloride (een alfa-straler). Rhenium-188-HEDP heeft echter enkele voordelen ten opzichte van radium-223-chloride (waaronder snellere beschikbaarheid en lagere kosten). In de RaRe-studie, een fase 3-studie, vergelijken wij het effect op de algehele overleving (primair eindpunt) en onder andere ook het effect op pijn en kwaliteit van leven (secundaire eindpunten) van rhenium-188-HEDP met radium-223-chloride bij patiënten met CRPC en ossale metastasen (Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS) nummer 16103 en Clinical trials: NCT03458559).

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:223-25)

## SUMMARY

For patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone, treatment with bone seeking radiopharmaceuticals is a promising treatment option, both for pain palliation and improvement of survival. Some trials suggest that rhenium-188-HEDP (beta emitter) has a beneficial effect on survival, besides the known effect on pain palliation. For radium-223-chloride (alpha emitter), a survival benefit has already been proven. However, rhenium-188-HEDP has some advantages compared to radium-223-chloride (including faster availability and lower costs). In the RaRe-study, a phase 3 trial, we investigate the effect on overall survival (primary endpoint), and also the effect on pain and quality of life (secondary endpoints) from treatment with rhenium-188-HEDP compared to radium-223-chloride in patients with CRPC and bone metastases (Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS) number 16103 and Clinical trials: NCT03458559).

<sup>1</sup>afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>2</sup>afdeling Medische Oncologie, Meander Medisch Centrum, <sup>3</sup>afdeling Apotheek, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, <sup>4</sup>afdeling Apotheek, Radboudumc, <sup>5</sup>afdeling Nucleaire Geneeskunde, Meander Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.C.L. Notohardjo, studiecoördinator RaRe-studie, afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 48 81, e-mailadres: j.notohardjo@vumc.nl/rare@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie wordt gefinancierd door vier zorgverzekeraars: CZ Zorgverzekeraar, Stichting Menzis/Azivo RVVZ, Zilveren Kruis Zorgverzekeringen en VGZ Zorgverzekeraar.

**Trefwoorden:** botmetastasen, castratieresistent prostaatcarcinoom, overleving, radium-223-chloride, rhenium-188-HEDP

**Keywords:** bone metastases, castration-resistant prostate cancer, radium-223-chloride, rhenium-188-HEDP, survival

**TABEL 1.** In- en exclusiecriteria RaRe-studie.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bevestigd prostaatacarcinoom</li> <li>• Botmetastasen (<math>\geq 6</math> botlaesies) op de botscan</li> <li>• Castratieresistente ziekte (testosteron <math>\leq 1,7</math> nmol/l)</li> <li>• Symptomatische ziekte</li> <li>• Eerdere behandeling met docetaxel/niet in aanmerking komen voor docetaxel</li> <li>• WHO-performancescore <math>\leq 2</math></li> <li>• Levensverwachting <math>\geq 6</math> maanden</li> <li>• Leeftijd <math>\geq 18</math> jaar</li> <li>• Adequate nierfunctie (kreatinine <math>\leq 1,5 \times</math> ULN)</li> <li>• Adequate hematologische functie (neutrofiële granulocyten <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>; trombocyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>; hemoglobine <math>\geq 6,0</math> mmol/l)</li> <li>• 'Informed consent'</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandeling met chemotherapie <math>\leq 4</math> weken</li> <li>• Eerdere 'hemibody' uitwendige radiotherapie</li> <li>• Systemische radiotherapie met radiofarmaca <math>&lt; 24</math> weken</li> <li>• Maligne lymfadenopathie <math>\geq 3</math> cm</li> <li>• Aanwezigheid van viscerale metastasen</li> <li>• Aanwezige of dreigende dwarslaesie</li> <li>• Actieve ongecontroleerde infectie</li> <li>• Andere maligniteit in de afgelopen 5 jaar (uitgezonderd adequaat behandeld basaalcelcarcinoom van de huid)</li> <li>• Elke ernstige ongecontroleerde comorbiditeit</li> </ul>

*ULN='upper limit of normal'.*

## INLEIDING

Tot 90% van de patiënten met een castratieresistent prostaatacarcinoom (CRPC) ontwikkelt botmetastasen gedurende de ziekte.<sup>1,2</sup> Deze botmetastasen kunnen leiden tot pijn, fracturen, een verminderde kwaliteit van leven of zelfs een dwarslaesie.<sup>3,4</sup> Voor deze categorie patiënten zijn de laatste jaren veel behandelmogelijkheden ontwikkeld. Een belangrijke behandeling is botzoekende radiofarmaca (RF), waarbij radioactieve geneesmiddelen intraveneus worden toegediend, accumuleren in de delen van het bot met een verhoogde ossale activiteit en lokale bestraling van de botmetastasen geven.<sup>5</sup> Behandeling met RF kan worden ingezet ter palliatie van botpijn, maar ook ter verbetering van de overlevingsduur. Rhenium-188-HEDP (een bèta-straler) is effectief gebleken bij de pijnbestrijding (responskans 60-80%).<sup>6</sup> Van radium-223-chloride (een alfa-straler) is als enige tevens een overlevingswinst aangetoond (3,6 maanden toename in algehele overleving ten opzichte van placebo).<sup>7</sup> In de literatuur zijn aanwijzingen dat rhenium-188-HEDP behalve een palliatief effect ook invloed op de overleving kan hebben, alhoewel dit nog niet is aangetoond in een grote gerandomiseerde fase 3-studie.<sup>8,9</sup>

Rhenium-188-HEDP heeft enkele voordelen ten opzichte van radium-223-chloride. Rhenium-188-HEDP kan door middel van een generator lokaal in het ziekenhuis worden geproduceerd met als voordeel dat het snel beschikbaar is tegen lage kosten. Daarnaast hoeft rhenium-188-HEDP minder vaak te worden toegediend dan radium-223-chloride (om de acht weken versus om de vier weken). Dit is min-

der belastend voor de patiënt.

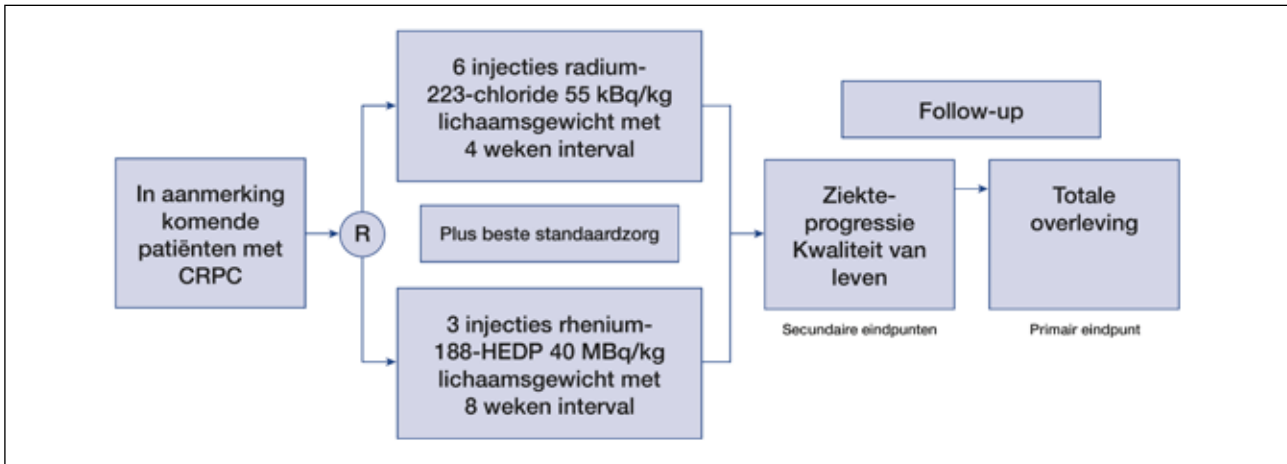
In de RaRe-studie, een fase 3-studie, vergelijken wij het effect op de algehele overleving van de standaardbehandeling radium-223-chloride met de behandeling rhenium-188-HEDP (dat nu wordt toegepast voor pijnpalliatie) bij patiënten met CRPC met botmetastasen.

## BELANGRIJKSTE IN- EN EXCLUSIECRITERIA

Patiënten met een histologisch bewezen CRPC met ten minste zes botmetastasen op de botscan (osteoblastische laesies), die eerder zijn behandeld met docetaxel, of hiervoor niet in aanmerking komen, kunnen aan de studie deelnemen. Overige inclusiecriteria zijn: een WHO-performancestatus van  $\leq 2$  en een minimale levensverwachting van zes maanden. Daarnaast is een adequate nier- en hematologische functie vereist. Viscerale metastasen, lymfadenopathie  $\geq 3$  cm (korte-asdiameter), behandeling met chemotherapie in de afgelopen vier weken, een andere maligniteit in de afgelopen vijf jaar en een actieve infectie behoren onder andere tot de exclusiecriteria (zie *Tabel 1*).

## OPZET VAN DE STUDIE

Het betreft een niet-geblindeerde gerandomiseerde multicenter fase 3-studie (zie *Figuur 1* voor schematisch overzicht). Een totaal van 402 patiënten zal worden geïncludeerd en de verwachte inclusieduur is vier jaar. Patiënten worden gerandomiseerd tussen zes toedieningen radium-223-chloride 55 kBq/kg iedere vier weken (groep A) of drie toedieningen rhenium-188-HEDP 40 MBq/kg iedere acht weken (groep B).



**FIGUUR 1.** Opzet van de RaRe-studie. Bron: Bouman-Wammes EW, De Klerk JM, Bloemendal HJ, et al. *Radiofarmaca in de behandeling van ossaal gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom.* *Ned Tijdschr Oncol* 2017;14:296-301.

De patiënten worden eens per vier weken ter controle gezien (standaardzorg). Bij ieder bezoek wordt de pijnscore vastgelegd met behulp van de ‘visual analogue scale’ (VAS) en de kwaliteit van leven met de EORTC-QLQ-C15-PAL en de EORTC-QLQ-BM22.<sup>10-12</sup>

Het primaire eindpunt betreft algehele overleving. De secundaire eindpunten zijn onder andere pijnpalliatie, tijd tot toename prostaatspecifiek antigeen (PSA), tijd tot toename alkalisch fosfatase (AF), tijd tot klinische progressie, tijd tot de eerste ‘skeletal related event’ (SRE), kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit.

**DEELNEMENDE CENTRA EN INCLUSIE**

De DUOS-studie is sinds mei 2018 geopend in het Amsterdam UMC, locatie VUmc, Meander Medisch Centrum, Tergooi Ziekenhuis, MST Enschede, Sint Franciscus, St. Antonius, Haaglanden medisch centrum en Zaans Medisch centrum. Het Deventer ziekenhuis, Catharina Ziekenhuis, Isala, Erasmus MC, NKI-AVL en het Elisabeth Twee Steden zullen op korte termijn openen. De doelstelling is uiteindelijk 25 centra te laten participeren aan deze studie. Geïnteresseerden kunnen contact opnemen met het studieteam via rare@vumc.nl. De gehele behandeling en follow-up vindt plaats in het inkluderende centrum, met uitzondering van de toediening van rhenium-188-HEDP, die in eerste instantie in het MMC in Amersfoort plaatsvindt. Het is de bedoeling dat rhenium-188-HEDP in de nabije toekomst ook kan worden toegediend in de eigen regio of in het eigen ziekenhuis. Het datamanagement zal worden verzorgd door het IKNL.

**REFERENTIES**

1. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. The TAXI docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*

2004;351:1502-12.  
 2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.  
 3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588-94.  
 4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76.  
 5. Van Dodewaard-de Jong JM, Verheul HW, Bloemendal HJ, et al. New treatment options for patients with metastatic prostate cancer: what is the optimal sequence? *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:271-9.  
 6. Van Dodewaard-de Jong JM, Oprea-Lager DE, Hoofft 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.  
 7. 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.  
 8. Palmedo 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 hydroxyethylidenediphosphate. *J Clin Oncol* 2003;15:2869-75.  
 9. Biersack HJ, Palmedo H, Andris A, et al. Palliation and survival after repeated (188)Re-HEDP therapy of hormone-refractory bone metastases of prostate cancer: a retrospective analysis. *J Nucl Med* 2011;52:1721-6.  
 10. Chow E, Hird A, Velikova G, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases: the EORTC QLQ-BM22. *Eur J Cancer* 2009;45(7):1146-52.  
 11. Chow E, Nguyen J, Zhang L, et al. International field testing of the reliability and validity of the EORTC QLQ-BM22 module to assess health-related quality of life in patients with bone metastases. *Cancer* 2012;118(5):1457-65.  
 12. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006;42(1):55-64.

ONTVANGEN 30 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 17 MEI 2018.