

# Systemische behandeling bij gemetastaseerd hormoongevoelig en castratieresistent prostaatcarcinoom anno 2024

“keuzestress...”

Dr. P. (Peter) Nieboer, internist-oncoloog-endoscopist  
WZA, Assen  
[peter.nieboer@wza.nl](mailto:peter.nieboer@wza.nl)

Amersfoort 28 mei 2024



Disclosure belangen spreker	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties <sup>1</sup>	<b>Bedrijfsnamen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsoring of onderzoeksgeld<sup>2</sup></li> <li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding<sup>3</sup></li> <li>• Aandeelhouder<sup>4</sup></li> <li>• Andere relatie, namelijk ...<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Speakers fee: Astellas, Janssen-Cilag, Ipsen</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>



# FOKKE & SUKKE

HEBBEN AL JAREN LAST VAN KEUZESTRESS

KOCH OF  
KLUUN?



WIJ ZIJN NOG  
BEZIG MET THE  
BEATLES OF THE  
STONES!



RGvT

www.foksuk.nl

## Systembehandeling prostaatacarinoom

2004: makkelijk voor mij, er was niks...

2024: keuzestress!

vele middelen voor dezelfde indicatie  
veel nieuwe ontwikkelingen  
lijnen verschuiven



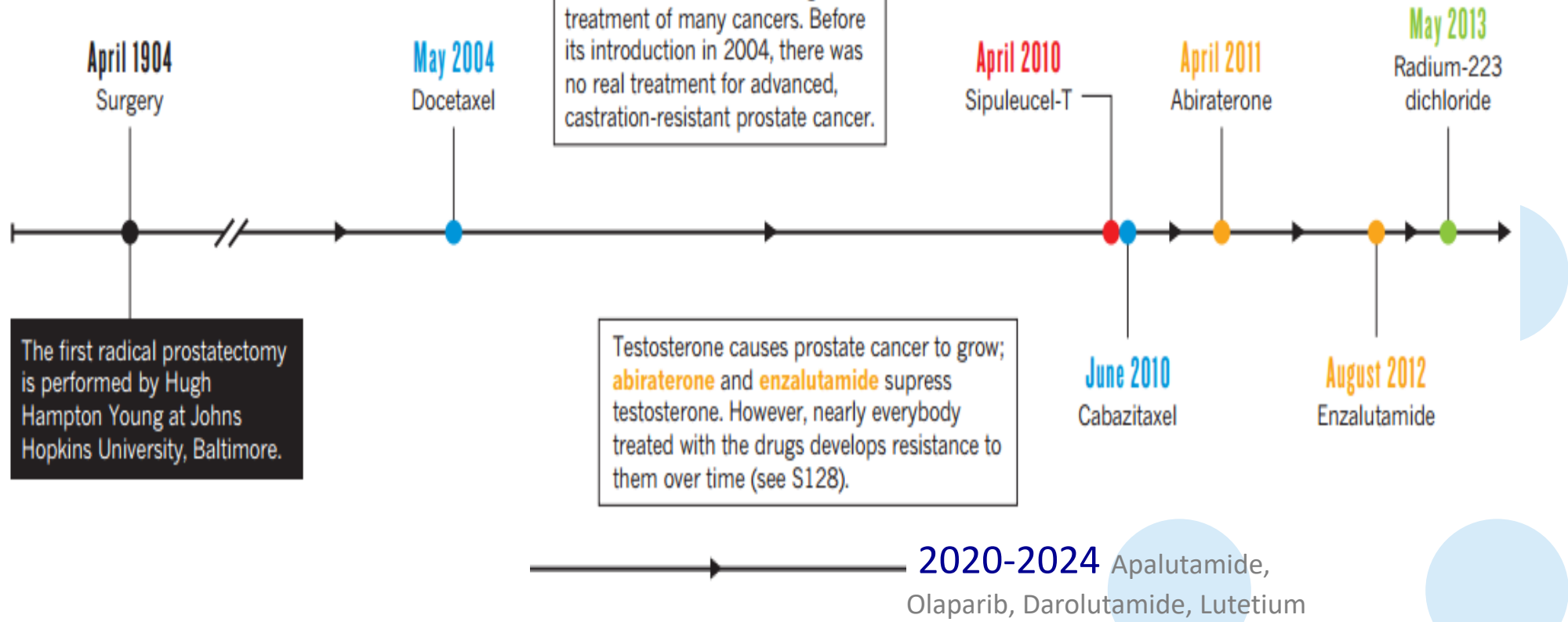
# A CENTURY OF TREATMENT

For localized prostate cancer, the most common intervention is surgical removal of the prostate — radical prostatectomy. If cancer has spread beyond the prostate it cannot be cured. Suppressing male hormones slows growth, but tumours can become resistant. Since 2004, therapies to target resistant metastatic cancer have gained US Food and Drug Administration approval.

- Chemotherapy
- Hormone therapy
- Immunotherapy
- Radiotherapy

The only approved immunotherapy for prostate cancer, **sipuleucel-T**, is costly and extends life by only a few months. Successors are in development, and combining them with other therapies may prove fruitful (see S134).

**Docetaxel** is a common drug in the treatment of many cancers. Before its introduction in 2004, there was no real treatment for advanced, castration-resistant prostate cancer.



The first radical prostatectomy is performed by Hugh Hampton Young at Johns Hopkins University, Baltimore.

Testosterone causes prostate cancer to grow; **abiraterone** and **enzalutamide** suppress testosterone. However, nearly everybody treated with the drugs develops resistance to them over time (see S128).



# Indeling

- Kort wat begrippen bij prostaatkanker
- Keuzes bij **hormoongevoelig** gemetastaseerd prostaatcarcinoom
- Keuzes bij **castratie-resistent** gemetastaseerd prostaatcarcinoom
- Keuzes in de nabije toekomst

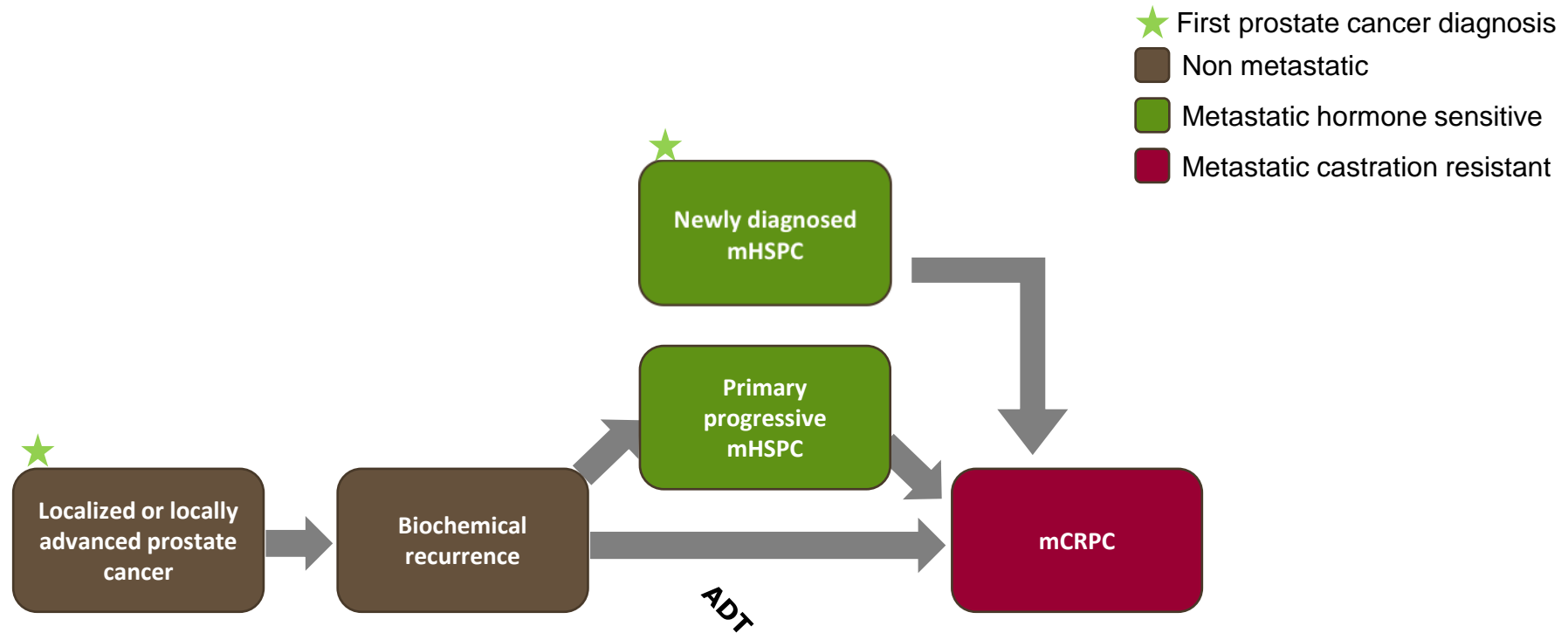


# Definities

- **mHSPC** staat voor gemetastaseerd hormonaal gevoelig prostaat kanker, wat betekent dat de prostaatkanker is gemetastaseerd maar gevoelig is voor hormoon therapie (androgeen deprivatie therapie [ADT])
- **mCRPC** betekent dat er castratie resistentie is, dus progressie is ondanks behandeling met ADT



# The different stages of prostate cancer



# Rol internist-oncoloog bij prostaatkanker

- Tot 2004: eigenlijk geen rol bij de systeembehandeling
- Vanaf 2004: bij mCRPC (docetaxel gevolgd door de rest)
- Vanaf 2015 ook bij mHSPC (eerst docetaxel en later abiraterone, recenter apalutamide en enzalutamide)
- Toekomst: (neo)adjuvante behandelingen?



- Rol internist-oncoloog dus groeiende
- Intensief contact (MDO) met uroloog, VS en PA, gespecialiseerd verpleegkundige, radioloog, radiotherapeut en nucleair geneeskundige van groot belang!





# Huidig arsenaal (FK)

mHSPC

docetaxel, abiraterone\*, apalutamide, enzalutamide

mCRPC

docetaxel, cabazitaxel, radium 223, enzalutamide, abiraterone, olaparib, (lutetium)

*\*only high risk*

mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer;

mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer.



mHSPC

NOS Teletekst 105

## "Chemotherapie bij prostaatkanker"

■ Mannen met prostaatkanker die is uitgezaaid moeten naast hormoontherapie meteen ook chemotherapie krijgen. Dat vergroot de kans op overleving ten opzichte van een behandeling met alleen hormonen.

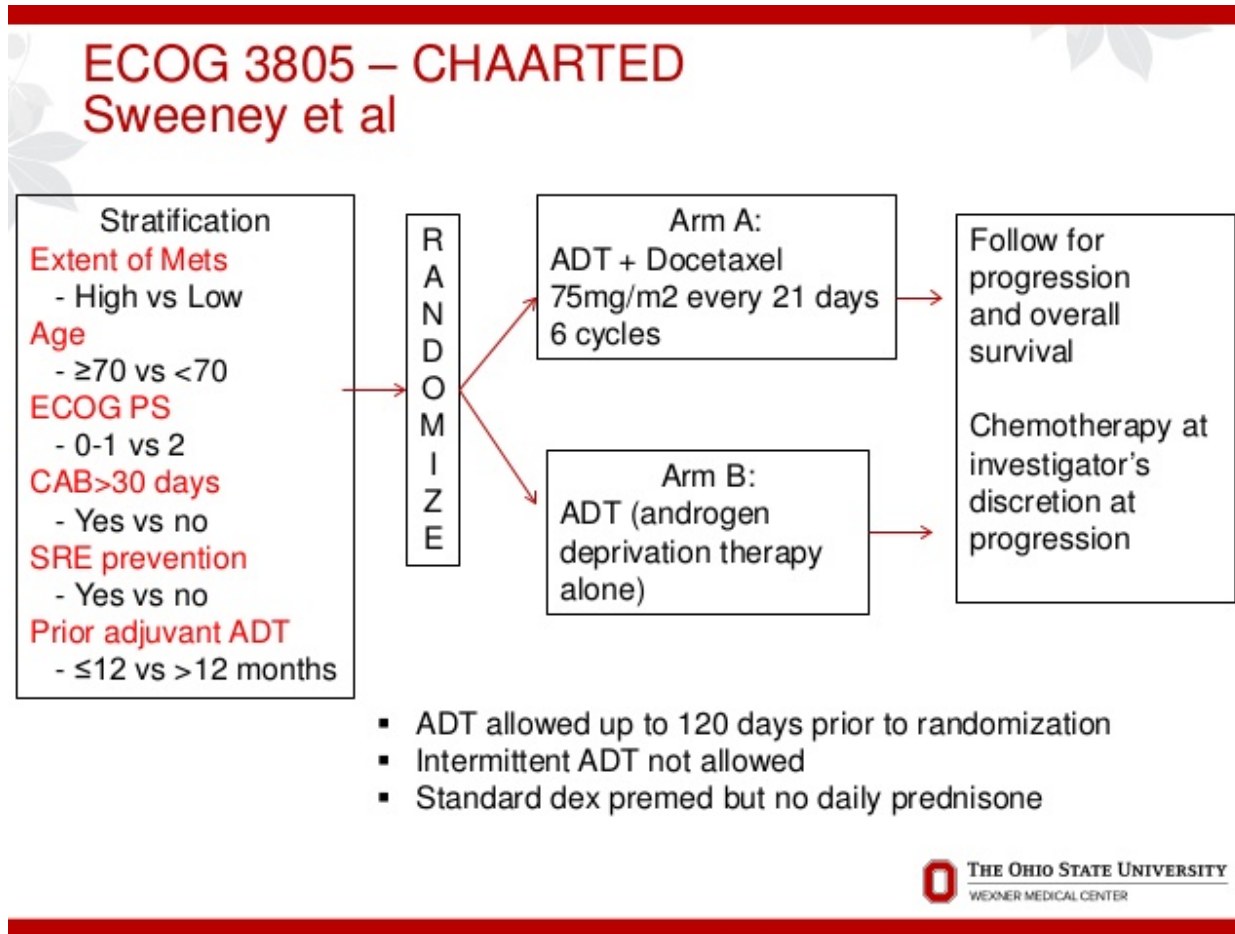
Dat blijkt uit twee studies die zijn gepubliceerd in de vakbladen The Lancet en The Lancet Oncology. De gecombineerde therapie moet de standaardbehandeling worden, concluderen de auteurs.

Uit een analyse van deze en een aantal andere recente studies blijkt dat de absolute overleving na vier jaar met 9 procent toeneemt in de groep patiënten die de gecombineerde therapie krijgt.



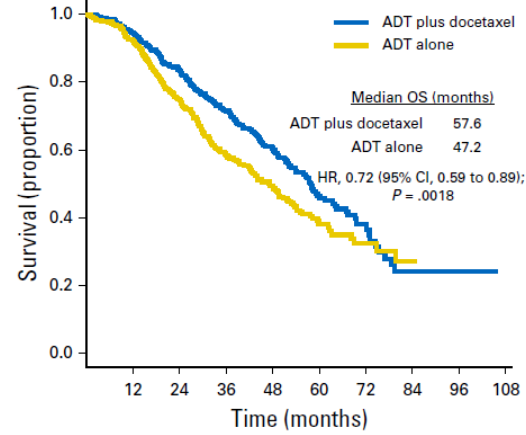
# CHAARTED studie, 790 patiënten

mHSPC



mHSPC

### Whole population

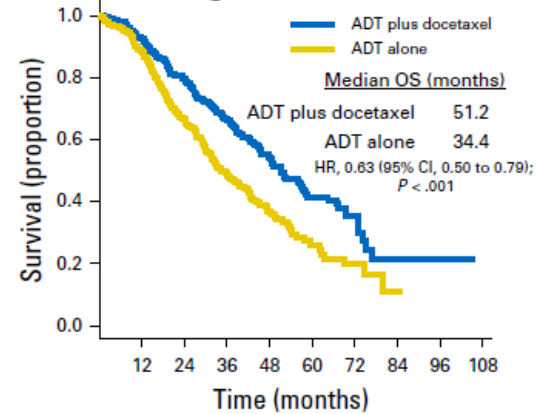


- 188 deaths in the combination arm
- 211 deaths in the ADT alone arm

No. at risk:

ADT plus docetaxel	397	366	314	245	155	67	28	7	2	0
ADT alone	393	352	278	198	126	45	21	2	0	0

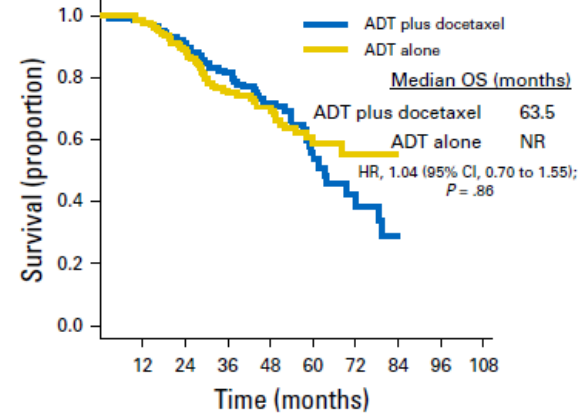
### High volume



No. at risk:

ADT plus docetaxel	263	239	202	151	91	41	16	5	2	0
ADT alone	250	215	156	104	59	19	9	1	0	0

### Low volume



No. at risk:

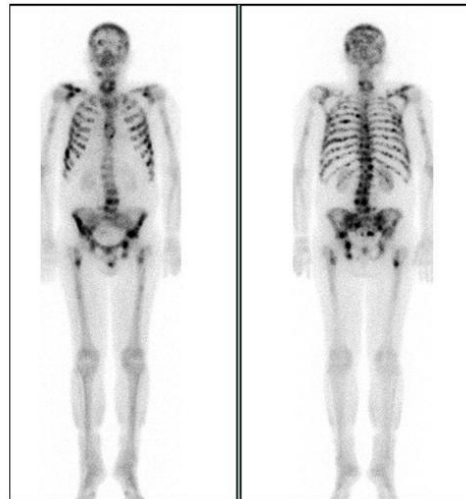
ADT plus docetaxel	134	127	112	94	64	26	12	2	0	0
ADT alone	143	137	122	94	67	26	12	1	0	0



# High-volume versus low-volume (CHAARTED)

## Definitie high-volume

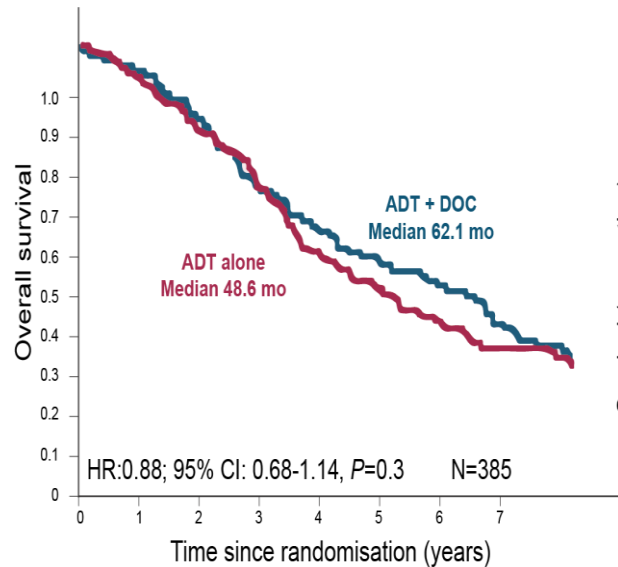
- Viscerale metastasen (lever/long) en/of
- 4 of meer botmetastasen waarvan minstens 1 buiten kleine bekken of wervelkolom



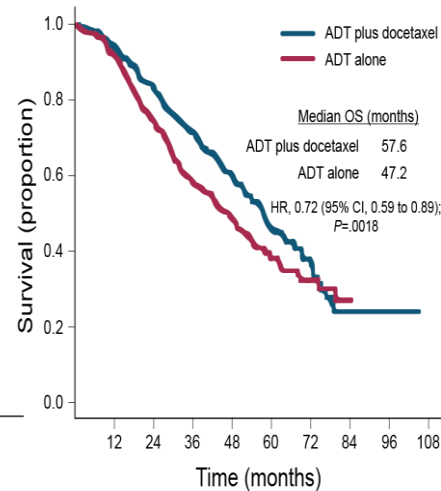
# ADT + docetaxel in mHSPC

mHSPC

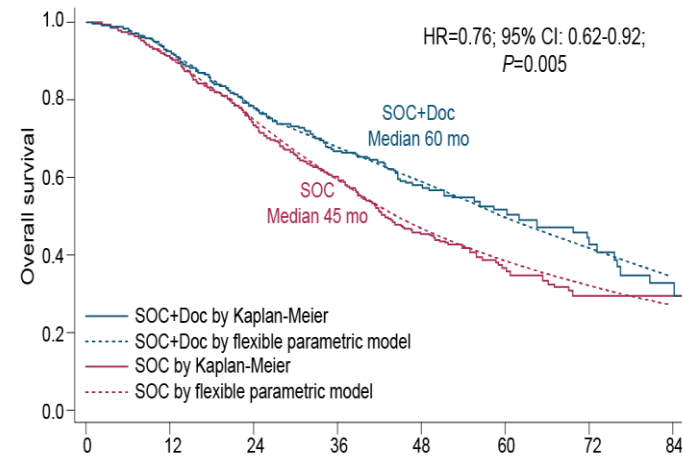
GETUG-15 <sup>1</sup>  
(Median FU: 84 mo)



CHAARTED <sup>2</sup>  
(Median FU: 54 mo)



STAMPEDE mHSPC <sup>3</sup>  
(Median FU: 43 mo)



- 1.Gravis G et al. Eur Urol 2016;70:256-62; 2. Kyriakopoulos CE et al. J Clin Oncol 2018;36:1080-7; 3. James ND et al. Lancet 2016;387:1163-77



# chemotherapie bij mHSPC

- 6 x docetaxel goede optie bij high-volume
- Geen sluitend bewijs voor winst OS bij low-volume
- Maar nu wordt het moeilijker, namelijk nu komen de hormonen...

**HEEFT U VAAK  
LAST VAN  
KEUZESTRESS**

- JA**  
 **NEE**  
 **NU WEL**

*Loesje*

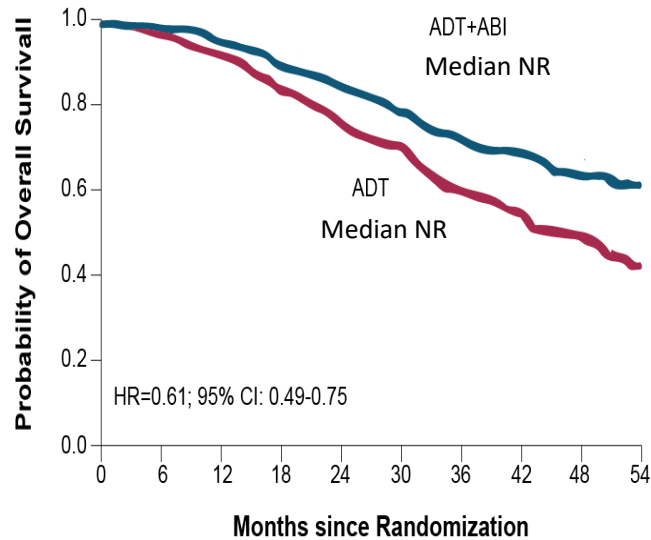
Postbus 1045  
6801 BA Arnhem [www.loesje.nl](http://www.loesje.nl)



# ADT + abiraterone in mHSPC

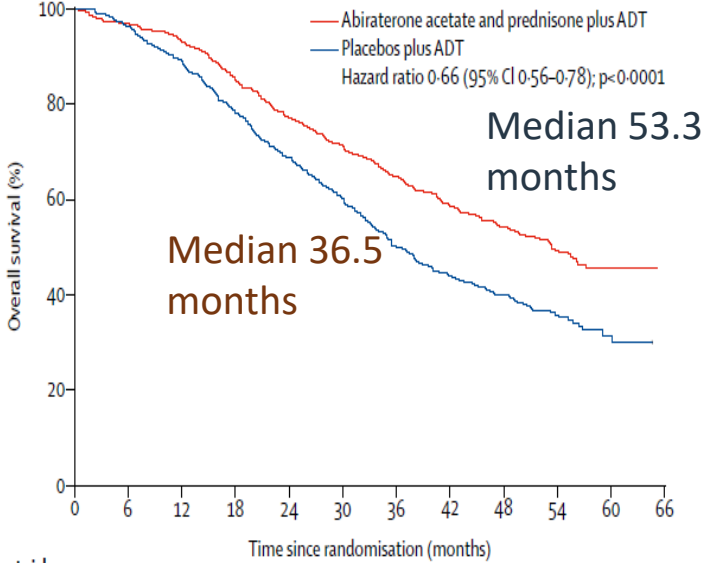
mHSPC

STAMPEDE<sup>1</sup> mHSPC  
(Median FU: 40 mo)



No. of Patients (no. of deaths)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Combination therapy	500	(22)	469	(50)	415	(57)	256	(18)	81	
ADT alone	502	(35)	460	(80)	371	(73)	215	(23)	60	

LATITUDE<sup>2</sup> mHSPC  
(Median FU: 51.8 mo)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	565 (14)	529 (28)	479 (34)	425 (42)	389 (46)	351 (50)	311 (57)	240 (106)	124 (205)	40 (282)	0 (322)
Placebos plus ADT	602	564 (17)	505 (34)	432 (47)	368 (58)	315 (37)	256 (74)	220 (79)	165 (114)	69 (197)	23 (237)	0 (259)

- *CI: confidence interval; FU: follow-up; HR: hazard ratio; NR: not reached*
- 1. James ND et al. N Engl J Med 2017;377:338-51; 2. Fizazi K et al. Lancet Oncol 2019;20:686-700

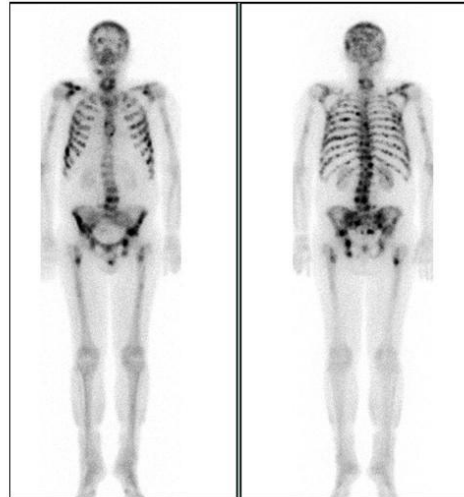




# High-risk versus low-risk (LATITUDE)

## Definitie high-risk

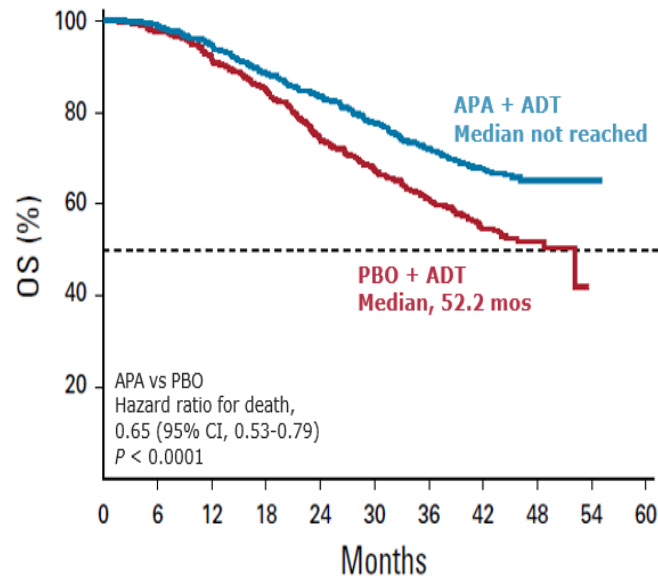
- 2 of 3 van de volgende criteria:
  - *3 of meer botmetastasen*
  - *Viscerale metastasen*
  - *Gleason 8 of hoger*



# TITAN: ADT + apalutamide

mHSPC

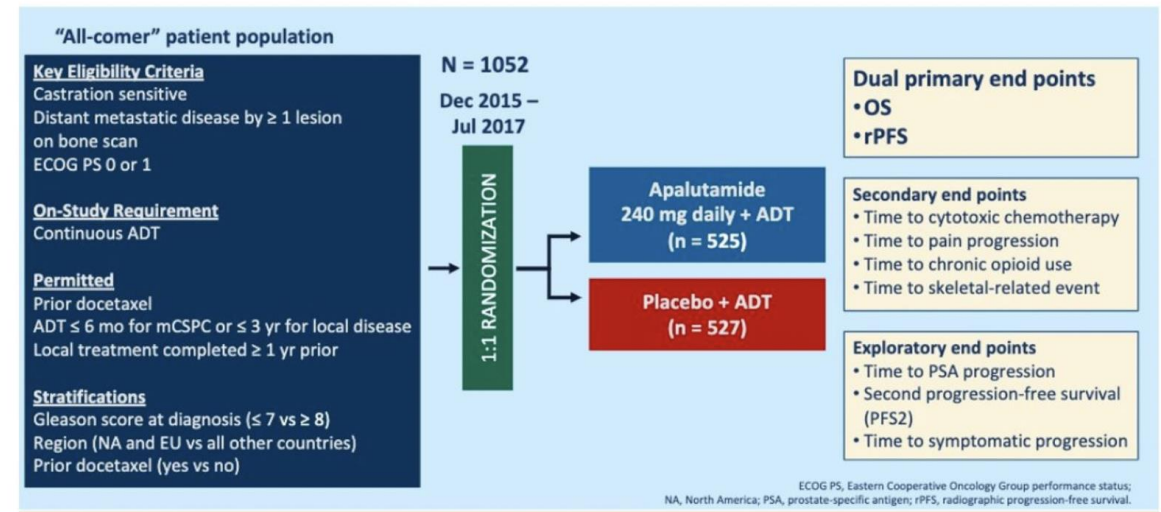
- Final analysis<sup>#</sup>: OS at median follow-up 44.0 months<sup>1</sup>
  - N=1,052 mHSPC patients; 62.7% high volume, 10.7% prior docetaxel



No. at risk:

Apalutamide	525	513	489	452	425	394	362	227	52	3	0
Placebo	527	510	474	436	374	339	301	181	43	0	0

## TITAN Study Design



<sup>#</sup>Clinical Cut-Off - Sept 7, 2020.

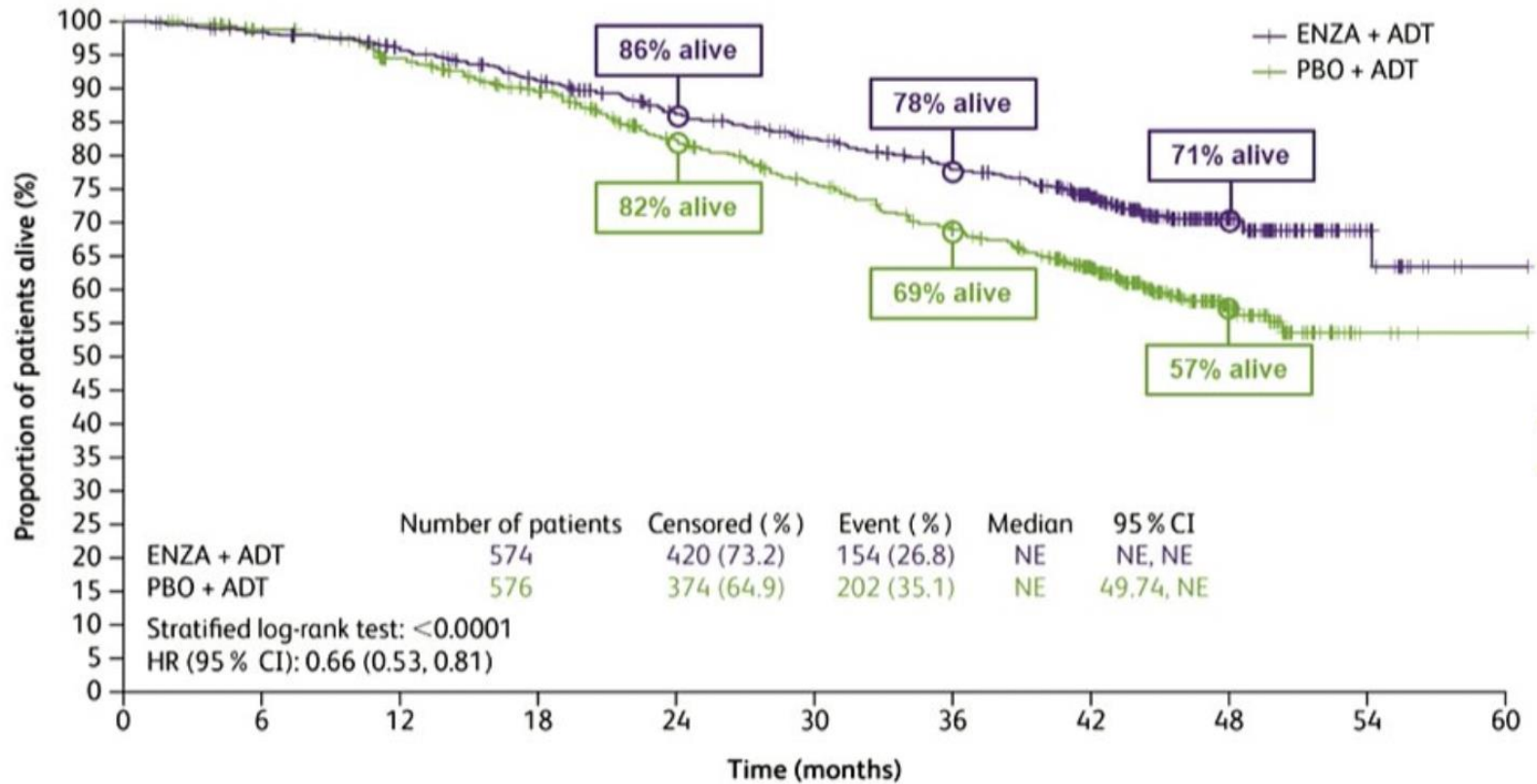
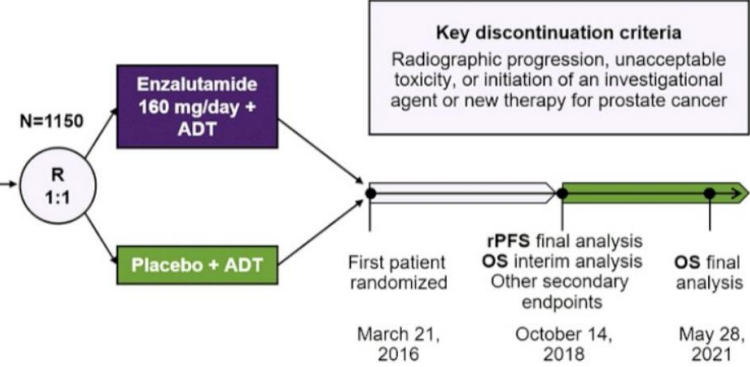
1. Chi KN, et al. J Clin Oncol 2021; DOI: 10.1200/JCO.20.03488



# ARCHES: enzalutamide

mHSPC

- Key eligibility criteria**
- mHSPC (confirmed by bone scan, CT, or MRI), histologically confirmed adenocarcinoma
  - ECOG PS 0-1
  - Current ADT duration  $\leq 3$  months in the metastatic setting, unless prior docetaxel, then  $\leq 6$  months
- Stratification factors**
- Volume of disease (low vs. high<sup>a</sup>)
  - Prior docetaxel therapy for mHSPC (none, 1–5, or 6 cycles)



ESMO 2021 update



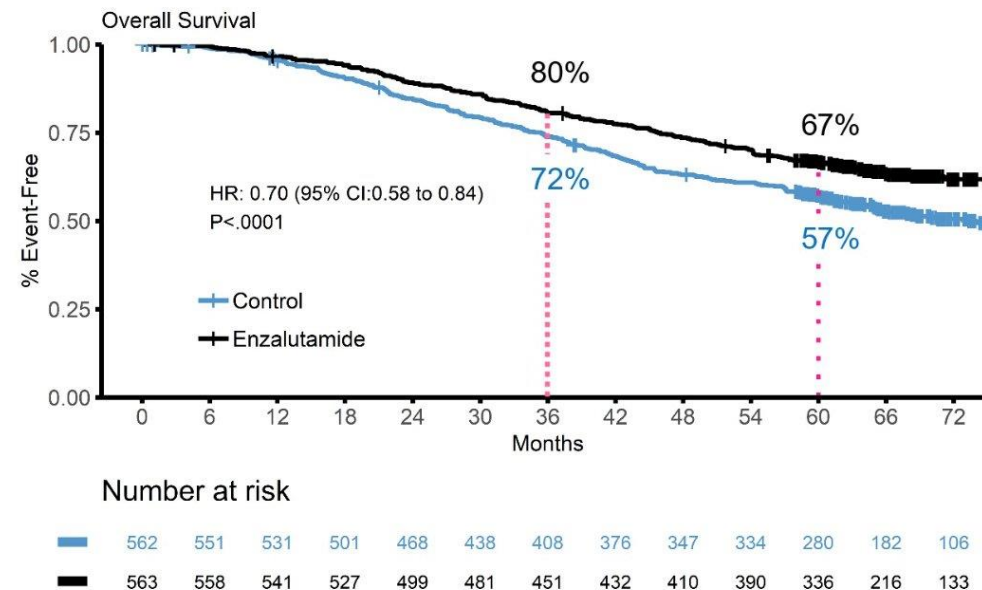
# ENZAMET: enzalutamide

OS (primary endpoint)

- ENZAMET trial: 1,125 mHSPC patients (interim analysis)
  - Median follow-up: 34 months

mHSPC

	Enzalutamide arm	Standard care arm
Patients (N)	563	562
<i>de novo</i> mHSPC (%)	57.7	58.2
Concomitant docetaxel (%)	45.1	44.3
Upfront docetaxel (%)*	16.9	14.8
High – low volume (%)	51.7 – 48.3	52.8 – 47.2



- Update ASCO 2022

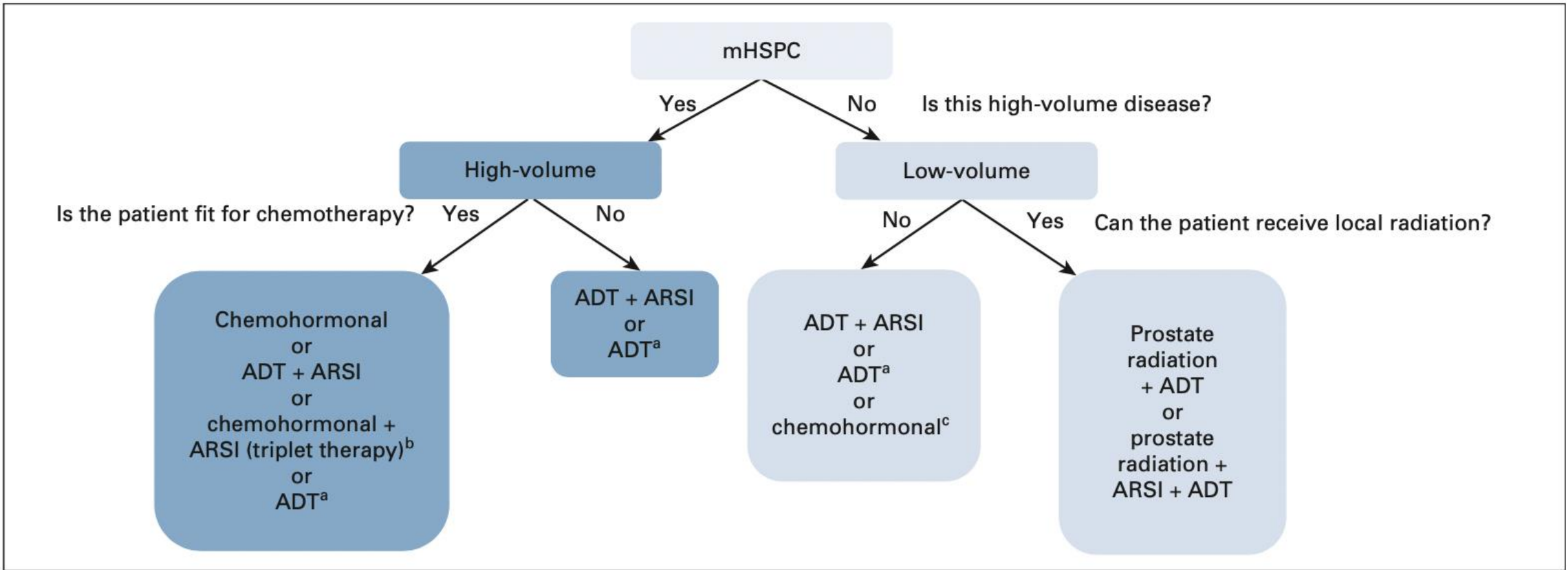


# Keuzes bij mHSPC: chemotherapie versus hormonen

mHSPC

- *Verskil in winst? Geen directe vergelijkingen*
- *Grote verschillen tussen studies*
  - O.a. % M0/M1, eerder docetaxel, laag/hog volume, viscerale meta's, synchron gemetastaseerd versus metachroon, hoog risico versus laag risico
- *PS (door co-morbiditeit of maligniteit)*
- *Welke radiologie is gebruikt?*
- *Verskil in bijwerkingen, QoL*
- *Verskil in interacties*
- *Verskil in kosten*
- *Lokale afspraken (NO-NL PCNN)*
- *Adviezen beroepsgroep (NVMO cieBOM)*
- *Wens van de patiënt*
- *Duur van de therapie*
- *Wanneer stoppen: PSA? Kliniek? Radiologie?*
  
- *Kortom veel discussiepunten*
  
- ***We zijn er niet helemaal uit...***
- ***Er zijn vaak verschillende opties die "goed" zijn***





- Met name belangrijk:
- Hoog versus laag volume
  - Chemotherapie-fit ja/nee



# 2 jaar (of langer) hormonen

## Abiraterone

### Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): hypertensie (CTCAE-graad 3 en 4 bij ca. 7%). Perifeer oedeem. Diarree. Urineweginfectie. Hypokaliëmie (graad 3 en 4 bij ca. 6%).

Vaak (1-10%): myocardinfarct, hartfalen, angina pectoris, QT-verlenging, atriumfibrilleren, tachycardie. Sepsis. Dyspepsie. Huiduitslag. Botbreuken. Hematurie. Verhoogde waarden van ALAT en/of ASAT (CTCAE-graad 3 bij ca. 4%), hypertriglyceridemie.

Soms (0,1-1%): andere aritmieën. Bijnierinsufficiëntie. Myopathie, rabdomyolyse.

Zelden (0,01-0,1%): allergische alveolitis.





# 2 jaar (of langer) hormonen

## Apalutamide

### Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): hypertensie, opvliegers. Huiduitslag/huidreacties (bij ca. 26%; CTCAE-graad 3 bij ca. 6%) zoals erythemateus, maculeus, papuleus, pustuleus, vesiculeus, exfoliatief en verder urticaria, pemfigoïd en erythema multiforme. Diarree. Vermoeidheid, verminderde eetlust. Artralgie. Afname lichaamsgewicht. Vallen, fractuur.

Vaak (1-10%): ischemische hartziekte (mogelijk fataal), zoals (instabiele) angina pectoris, (acuut) myocardinfarct, coronaire hartziekte (kransslagaderstenose, -occlusie of -atherosclerose), ischemische cerebrovasculaire aandoeningen, zoals CVA. Spierspasmus. Jeuk, alopecia. Dysgeusie. Hypothyroïdie. Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie.

Soms (0,1-1%): convulsie.





# 2 jaar (of langer) hormonen

## Enzalutamide

### Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): hypertensie. Opvliegers. Asthenie, vermoeidheid. Vallen, fracturen.

Vaak (1-10%): ischemische hartziekte (zie ook de rubriek Waarschuwingen en voorzorgen). Angst. Cognitieve stoornis (o.a. geheugenstoornis), aandachtsstoornis, smaakstoornis, rustelozebenen-syndroom. Hoofdpijn. Gynaecomastie. Droge huid, jeuk.

Soms (0,1-1%): andere cognitieve aandoeningen, insult. Visuele hallucinaties. Leukopenie, neutropenie.



# Huidig arsenaal (FK)

mHSPC

docetaxel, abiraterone\*, apalutamide, enzalutamide

mCRPC

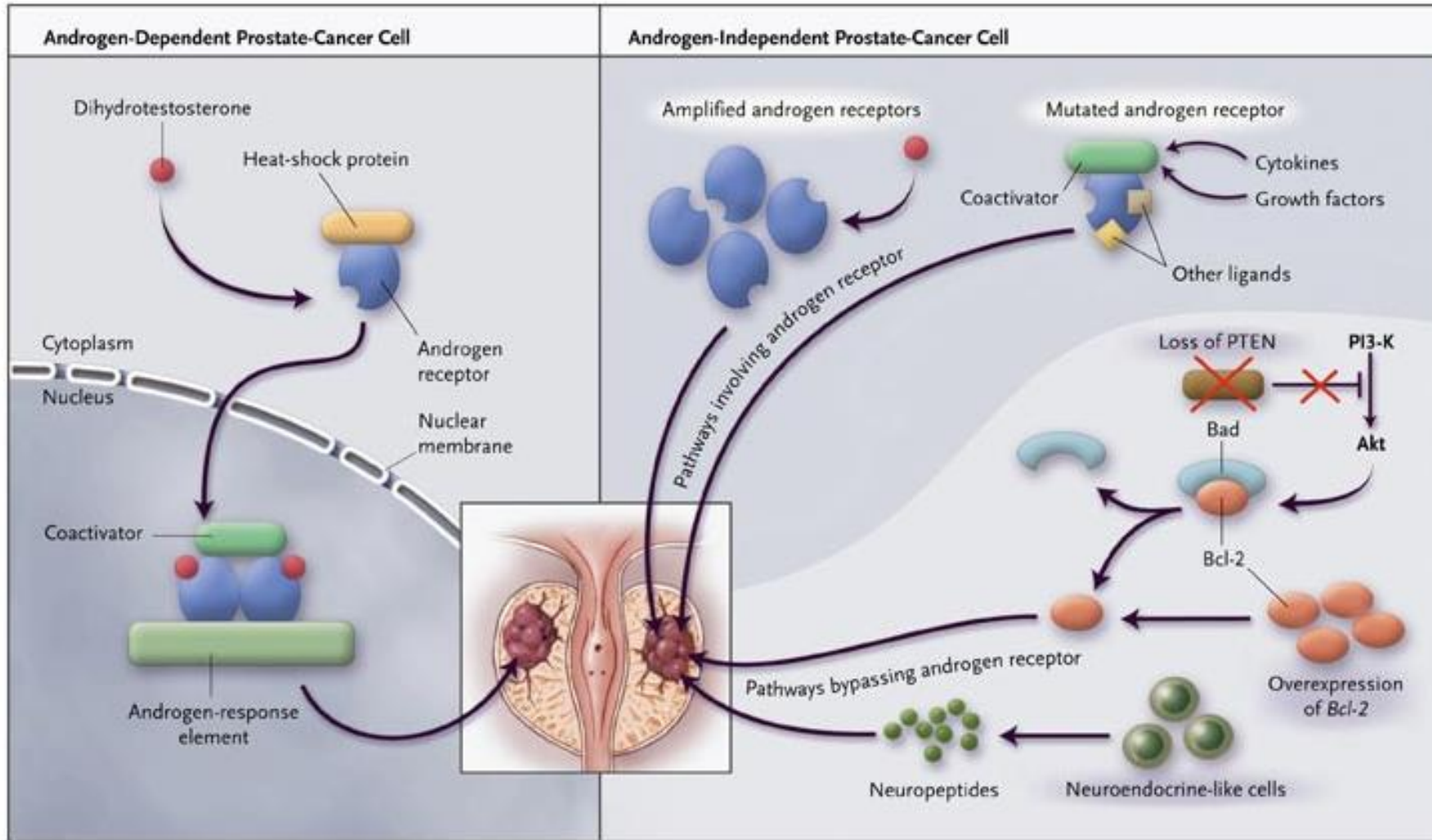
docetaxel, cabazitaxel, radium 223, enzalutamide, abiraterone, olaparib, (lutetium)

*\*only high risk*

mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer;

mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer.







Agent	Comparator	Pre- or post-docetaxel	Change in OS (median, mo)	HR (95% CI; P value)
Abiraterone* <sup>1</sup>	Placebo*	Post-	4.6	0.74 (0.64–0.86; <i>P</i> <0.001)
Abiraterone* <sup>2</sup>	Placebo*	Pre-	4.4	0.81 (0.70-0.93; <i>P</i> =0.0033)
Enzalutamide <sup>3</sup>	Placebo	Post-	4.8	0.63 (0.53–0.75; <i>P</i> <0.001)
Enzalutamide <sup>4</sup>	Placebo	Pre-	4.0	0.77 (0.67-0.88; <i>P</i> <0.0001)
Docetaxel* <sup>5</sup>	Mitoxantrone*	N/A	2.4	0.76 (0.62–0.94; <i>P</i> =0.009)
Cabazitaxel* <sup>6</sup>	Mitoxantrone*	Post-	2.4	0.70 (0.59–0.83; <i>P</i> <0.0001)
Radium-223 <sup>8</sup>	Placebo	Pre- and Post-	3.6	0.70 (0.58–0.83; <i>P</i> <0.001)
Olaparib <sup>9</sup>	Enza/abi	Pre- and Post-	4.4	0.69 (0.50-0.97; <i>P</i> =0.0175)

1. Fizazi K, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.  
2. Rathkopf DE, et al. *Eur Urol* 2014  
3. Scher HI, et al. *N Eng J Med* 2012;367:1187–97.  
4. Beer TM, et al. *Eur Urol* 2017; 71(2): 151-154

5. Tannock IF, et al. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.  
6. de Bono JS, et al. *Lancet* 2010;376:1147–54.  
8. Parker C, et al. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.  
9. De Bono J, et al. *N Eng J Med* 2020;382:2091-2102



# Wie wat wanneer?

- Docetaxel
- Cabazitaxel
- Abiraterone pre- en post docetaxel
- Enzalutamide pre- en post docetaxel
- Radium-223
- Olaparib
  
- Allemaal ongeveer zelfde OS winst...?



# Therapeutische opties mCRPC

- Van lege handen naar keuze-stress...

**FOKKE & SUKKE**  
HEBBEN AL JAREN LAST VAN KEUZESTRESS

KOCH OF  
KLUUN?

WIJ ZIJN NOG  
BEZIG MET THE  
BEATLES OF THE  
STONES!



RGvT

[www.foksuk.nl](http://www.foksuk.nl)

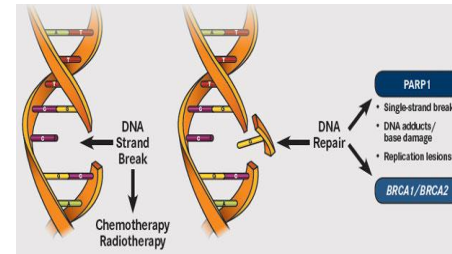
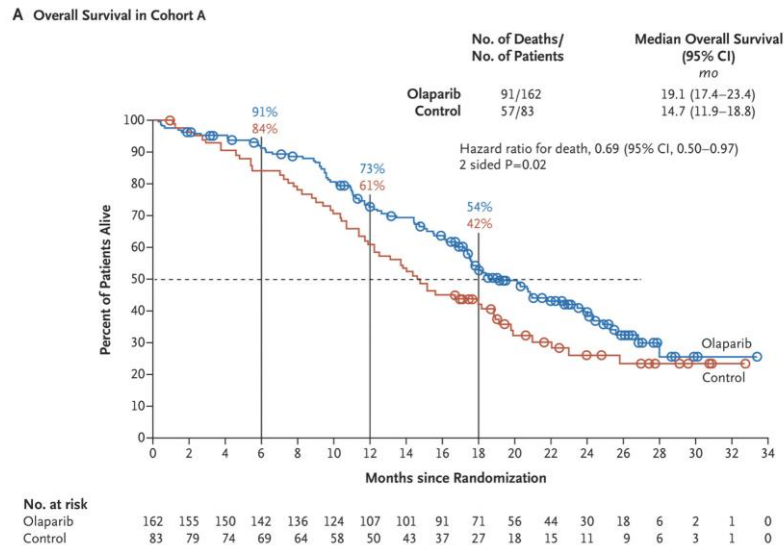


# PARP remmers: PROfound studie

- Deel tumoren heeft een DDR (DNA Damage Repair) afwijking
- Fase 3 studie met olaparib:
  - OS 19.1 versus 14.7 maanden in groep met mutatie BRCA 1/2 of ATM

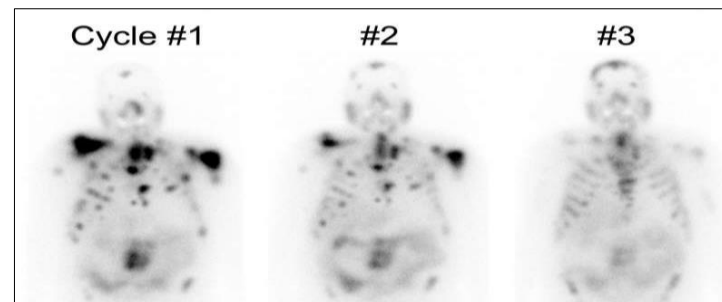
N Engl J Med 2020; 383:2345-2357

- *Echter afgezet tegen hormonaal na hormonaal en veel cross-over*

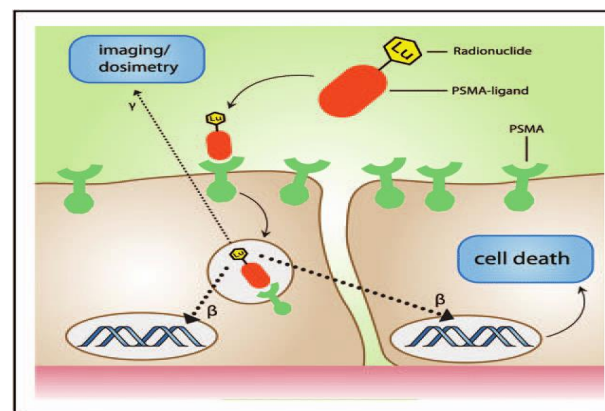


# Lutetium-PSMA

Radioactief gelabeld klein molecuul  
Binding aan PSMA



VISION studie  
internationaal  
831 patiënten mCRPC  
eerder enza/abi en docetaxel



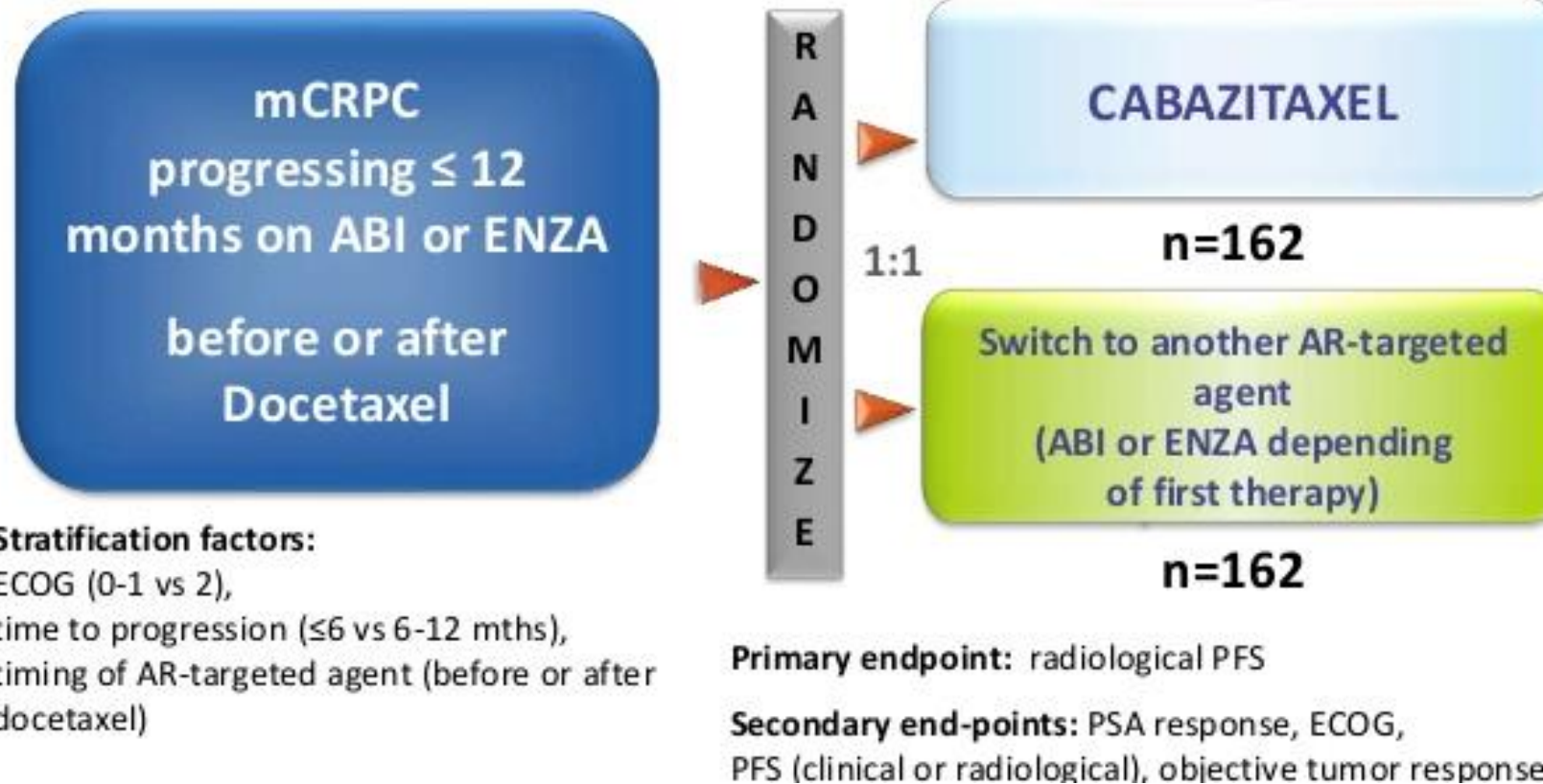


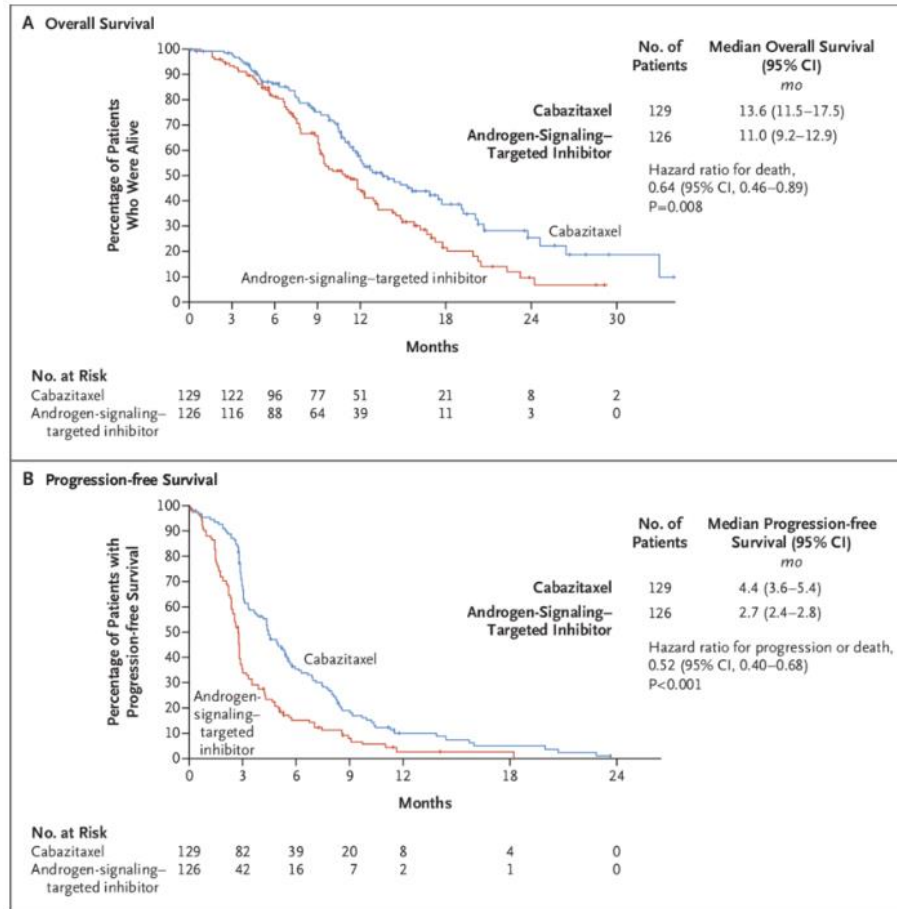
# VISION

- *Randomisatie Lutetium versus SOC*
- *OS: 15.3 maanden versus 11.3 maanden*
- *38% minder risico op overlijden (CARD 36%)*
- *Cabazitaxel niet toegestaan, ander hormoon wel*
  - Pijnpunt van de studie... Denk aan CARD studie



# CARD studie





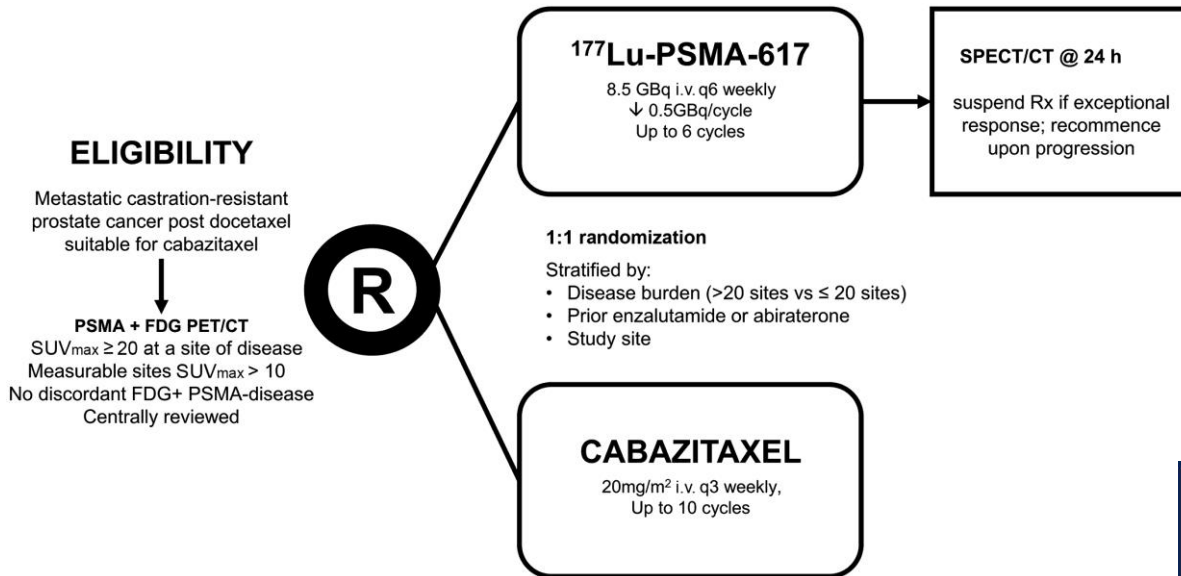
36% reductie sterftkans

Ook positief op:  
 PFS en OS  
 PSA-respons  
 Pijn respons  
 Tijd tot botcomplicaties  
 QoL

N Engl J Med 2019; 381:2506-2518

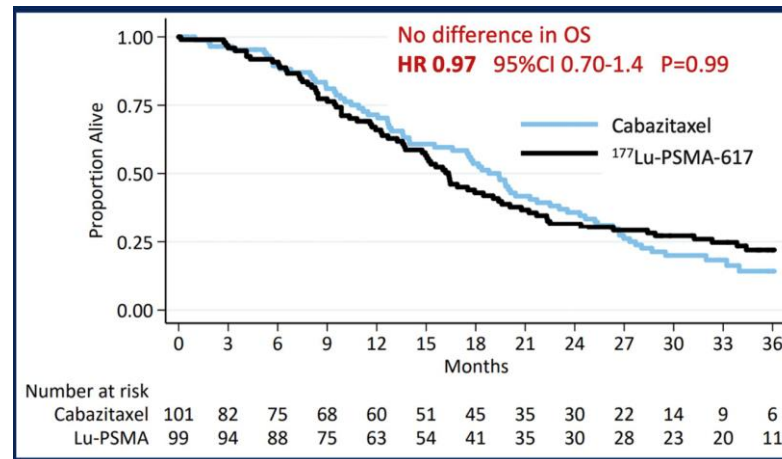


# Lutetium-PSMA: TheraP studie



- Fase 2 studie n=200
- FU 36 maanden
- OS vergelijkbaar
- PFS langer
- Andere toxiciteit

ASCO 2022



# Wie wat wanneer en in welke volgorde?

- Toch een beetje een “kunstje”
- Belangrijkste: wie eerst hormoon, wie eerst chemotherapie?
- Er is geen ideale volgorde!
- Studies over volgorde zeer gewenst: bijvoorbeeld CARD
  
- Denk vooruit! Wat kan iemand in de loop van de komende tijd krijgen?



## 2 patiënten met mCRPC

- Patiënt 1
  - *VG: DM, hartfalen*
  - *Multiple botmetastasen, 2 longmetastasen*
- Patiënt 2
  - *VG: blanco, BRCA 2 mutatie*
  - *Multiple botmetastasen*
  - *Potentiële opties verschillen sterk!*



# Biomarkers (prognostisch/predictief)

(keuze 1<sup>e</sup> en volgende lijn(en))

- Performance score
  - Co-morbiditeit
  - Hoeveelheid klachten
  - Gleason score
  - Resultaat op vorige HT/CT
  - Veel/weinig volume ziekte
  - Circulerende tumor cellen
  - Androgeen receptor splice variant 7
- 
- PSA verdubbelingstijd
  - AF
  - LDH
  - Bestaan anemie
  - Neuro-endocriene differentiatie
  - Viscerale metastasen



# 1<sup>e</sup> lijn: vaak keuze chemotherapie of hormonen

- Chemo-fitheid (PS)
  - *Niet fit door kanker of niet fit door co-morbiditeit...*
- Ernst symptomen
- Duur goed effect voorgaande ADT
- Viscerale metastasen?
- Kleincellige/neuro-endocriene kenmerken
- Wens van patiënt
- Specifieke bijwerkingen
- Ervaring van dokter
- Kosten en beschikbaarheid





# Kosten

- Wat denken jullie wat de kosten zijn?
  - *Puur het middel zelf*
- 1 gift docetaxel
- 1 maand enzalutamide/apalutamide
- 1 gift cabazitaxel
- 1 gift radium 223

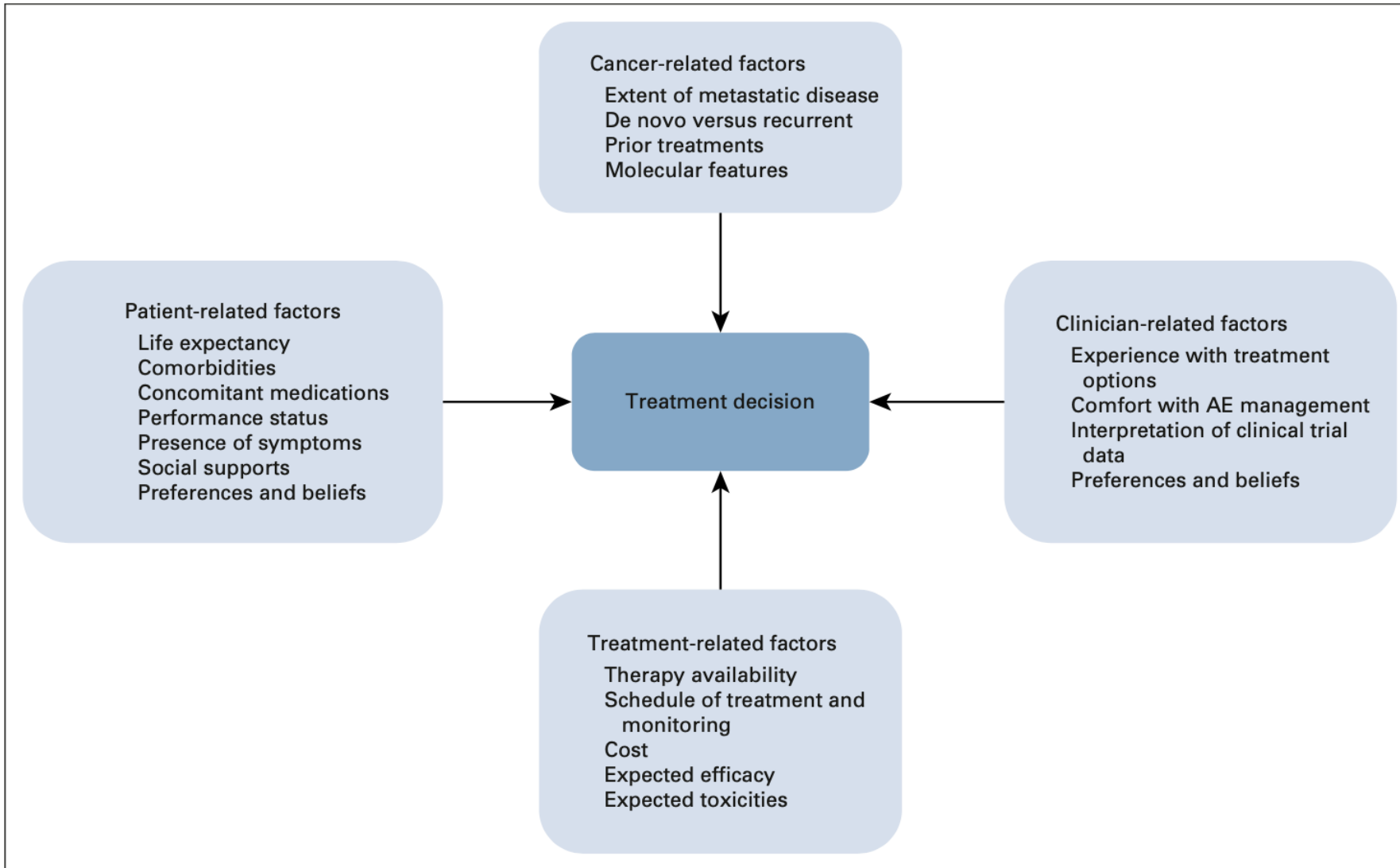


# Kosten



- 1 gift docetaxel: 800 euro
- 1 maand enzalutamide/apalutamide: 3.500 euro
- 1 gift cabazitaxel: 4.500 euro
- 1 gift radium 223: 4.750 euro





Samen kiezen we de behandeling die het beste bij u past



**Anti-hormonale therapie**  
Abirateron

Pijn neemt langzaam af

Licht voor conditie

Moeheid

Elke dag op lege maag + Prednison

Zo lang ziekte niet groeit



**Anti-hormonale therapie**  
Enzalutamide

Pijn neemt langzaam af

Licht voor conditie

Moeheid  
Vergeetachtigheid

Elke dag

Zo lang ziekte niet groeit



**Chemotherapie**  
Docetaxel

Pijn neemt snel af

Zwaar voor conditie

Haaruitval  
Tintelingen gevoelloos

Elke 3 weken + Prednison

Maximaal 10 kuren



**Chemotherapie**  
Cabazitaxel

Alleen na docetaxel

Pijn neemt snel af

Redelijk zwaar voor conditie

Diarree of verstopping

Elke 3 weken + Prednison

Maximaal 10 kuren



**Doelgerichte therapie**  
Olaparib

Alleen bij BRCA-mutatie en na AHT

Pijn neemt redelijk snel af

Redelijk zwaar voor conditie

Misselijkheid en braken  
Moeheid

Elke dag

Zo lang ziekte niet groeit



**Radioactieve stof**  
Radium-223

Bij alleen botuitzaaiingen

Pijn neemt redelijk snel af

Licht voor conditie

Diarree  
Tijdelijk meer pijn

Elke 4 weken

6 kuren



Wilhelmina Ziekenhuis Assen

**Uw specialist**

Dr. P. Nieboer

.....

**Heeft u vragen?**

Poli interne geneeskunde

0592 - 325500  
maandag t/m vrijdag:  
8:30 - 16:30 uur

Behandeling in wetenschappelijk onderzoek is soms mogelijk. Uw specialist geeft aan of dit voor u kan.

**Uw opties**

- Wel of (nog) geen anti-kanker behandeling
- Anti-hormonale therapie of chemotherapie
- Chemotherapie of radioactieve stof
- Chemotherapie of doelgerichte therapie
- Anti-hormonale therapie, chemotherapie of radioactieve stof

**Hoe nu verder?**

Laat dit gesprek rustig bezinken. Het is normaal dat u niet alles heeft onthouden. Doorloop de keuzehulp zodra u er aan toe bent.



**Online keuzehulp**

Ga naar

<https://crpc.keuzehulp.nl>

Gebruikersnaam Wachtwoord

pat69372

s2h@vs

*"In de keuzehulp lees ik meer over mijn opties en de vragen helpen om op een rij te zetten wat ik belangrijk vind. Zo kunnen mijn dokter en ik, samen bespreken hoe verder."*

Patiënt over de keuzehulp

CRPC-WILHELMINA-7331\_V5





Wilhelmina Ziekenhuis Assen

**FOKKE & SUKKE**  
STAAAN BIJ DE SLAGER IN ALMERE

MAG HET EEN ONSJE  
MEER ZIJN?

**MINDER!  
MINDER!  
MINDER!**



RGvT

@fokkesukke



# Nieuwste ontwikkelingen mHSPC: **meer** “Triplet therapy”

- **PEACE-1**
  - *docetaxel +/- abiraterone: OS winst (high-volume), meer hypertensie*
- **ENZAMET**
  - *docetaxel +/- enzalutamide : PFS winst, (nog) geen OS winst*
- **ARASENS**
  - *docetaxel +/- darolutamide: OS winst, geen extra toxiciteit*
  - *Cave: geen antwoord op de vraag of docetaxel wel nodig is...*
  - *Best wel heel veel bij elkaar*
  - *Triplet bewaren voor fit, jong en veel tumor?*





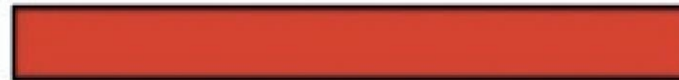
## Median Overall Survival (*de novo* High-Volume mCSPC)

ADT alone



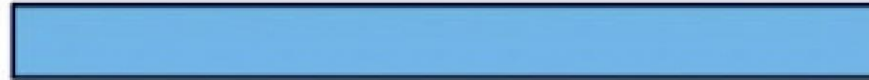
33 m **CHAARTED** (Kyriakopoulos CE, JCO 2018)  
34 m **GETUG-15** (Gravis G Eur Urol 2018)  
35 m **STAMPEDE** (Clarke NW, Ann Oncol 2019)

ADT+**docetaxel**



40 m **STAMPEDE doce** (Clarke Ann Oncol 2019)  
42 m **PEACE-1**  
44 m **GETUG-15** (Gravis G Eur Urol 2018)  
48 m **CHAARTED** (Kyriakopoulos CE, JCO 2018)

ADT+**abiraterone**



50 m **LATITUDE** (Fizazi K Lancet Oncol 2019)  
56 m **STAMPEDE Abi** (James N ESMO 2020)

ADT+**docetaxel**+**abiraterone**



61 m **PEACE-1**





# Nieuwste ontwikkelingen mCRPC: **meer**

- **Combineren hormonale therapie met PARP remmer in de 1<sup>e</sup> lijn:**
  - *TALAPRO-2 studie*
    - Talazoparib met enzalutamide
    - Betere rPFS (grootste verschil BRCA 1/2)
    - Meer bijwerkingen (anemie)
  - *PROpel studie*
    - Olaparib met abiraterone
    - Betere rPFS (grootste verschil BRCA 1/2)
    - Trend betere overleving
    - Meer bijwerkingen (anemie, moeheid, misselijkheid)
  - *MAGNITUDE studie*
    - Niraparib met abiraterone
    - Betere rPFS bij BRCA 1/2
    - Meer bijwerkingen (anemie, hypertensie)



# Nieuwste ontwikkelingen mCRPC: **meer**

ADVIEZEN COMMISSIE BOM

---

## Actuele adviezen

- **Discussiepunten**

- *Nog geen OS winst*
- *Meer toxiciteit*
- *Selectie: grootste winst bij BRCA*
- *Te vroeg om als standaardbehandeling te beschouwen voor elke patiënt in 1<sup>e</sup> lijn!*
- *Testen op BRCA voorafgaand aan 1<sup>e</sup> lijn!*

### april 2024

- Dostarlimab toegevoegd aan chemotherapie bij het gevorderd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom
- Olaparib toegevoegd aan abirateron en prednison bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom
- Talazoparib toegevoegd aan enzalutamide bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom
- Niraparib toegevoegd aan abirateron en prednison bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom



# Nieuwste ontwikkelingen mHSPC: minder

- DUOS studie: kortere tijd hormonen bij laag volume?
  - *Doelmatigheid, kosteneffectiviteit*
  - *Bij laag volume niet in alle studies een duidelijke OS winst*
  - *Zeer lage event-rate*
- *12 maanden apalutamide/enzalutamide met herbehandeling bij PSA progressie versus SOC (doorbehandelen)*

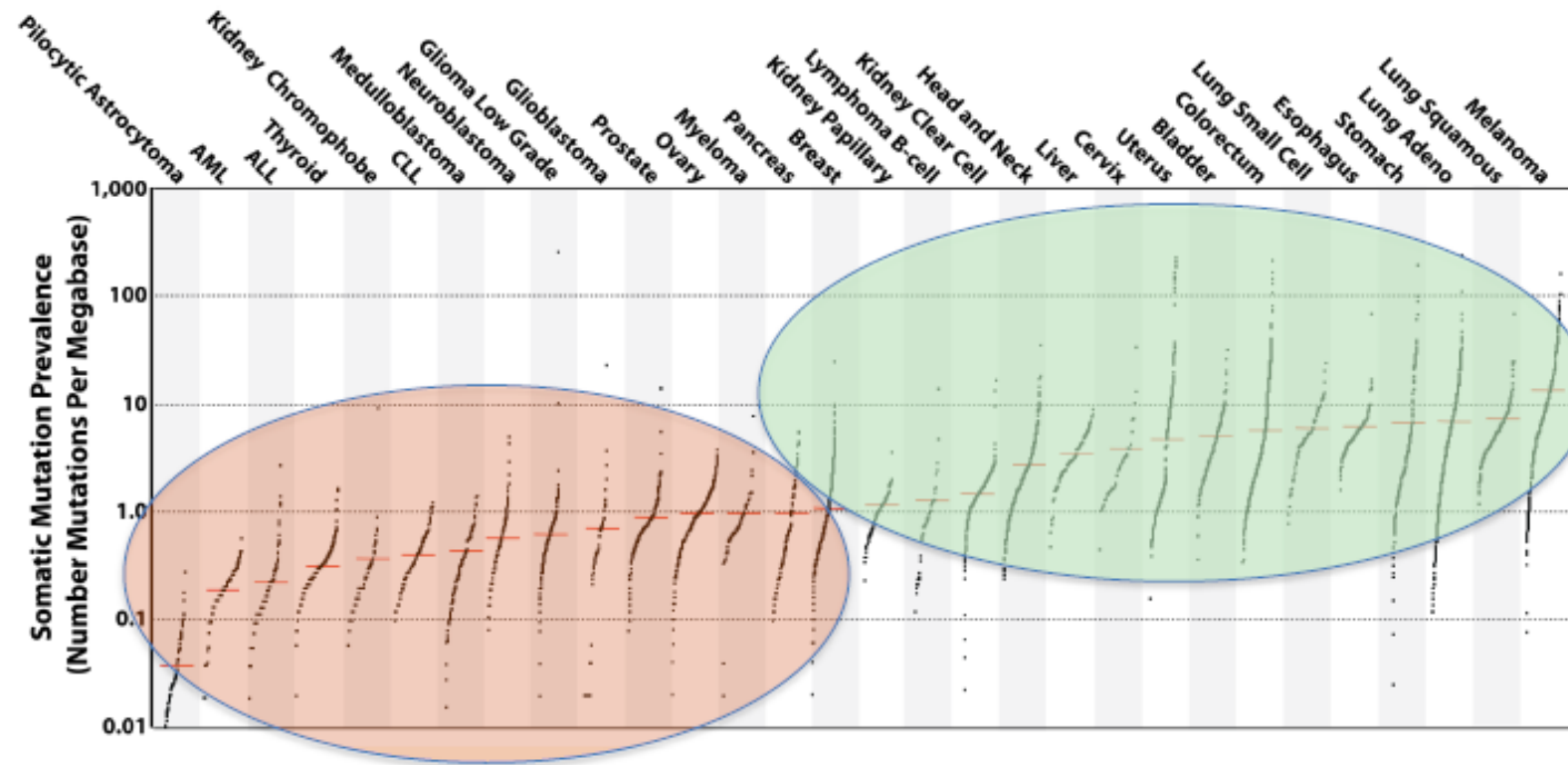


# Immunotherapie

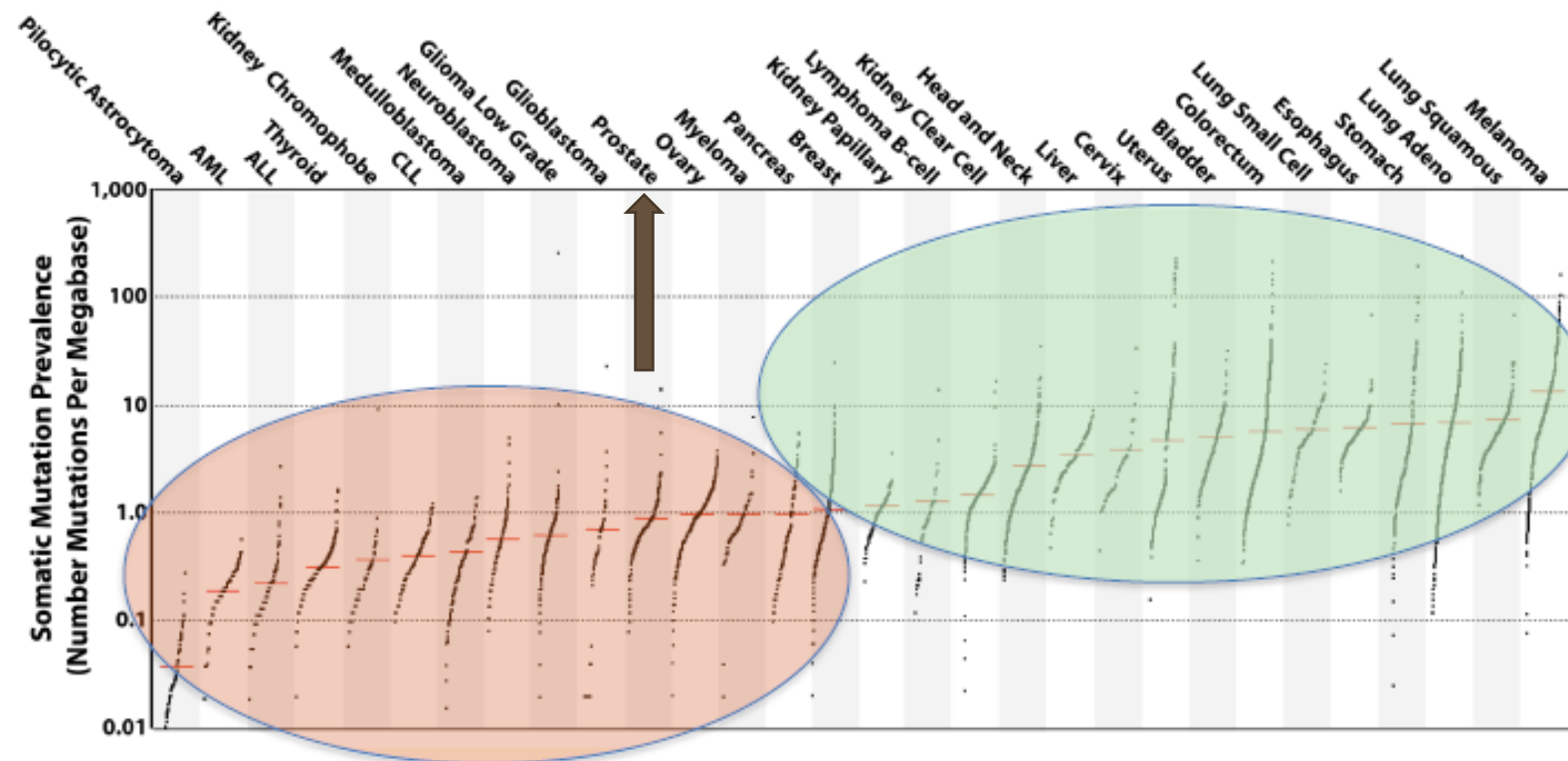
- Bij prostaatcarcinoom minder DNA schade, minder immuunreactie
- Wel in de groep MSI high of speciale mutaties (10%)
  
- Sipuleucel-T: niet in NL geregistreerd
- Pembrolizumab: laag % responses
- Studies met combinatie behandelingen lopen, o.a.
  - *PROSTRATEGY (nivo/ipi + doc)*
  - *KEYNOTE-991 (pembo + enza)*



# DNA schade & succes van immunotherapie

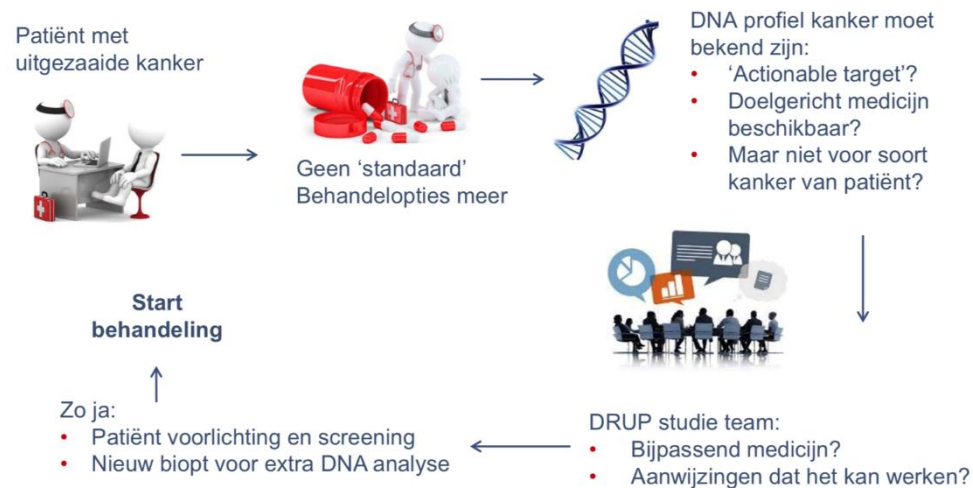


# DNA schade & succes van immunotherapie



# Doelgerichte therapie

- Whole genome sequencing
- 20% specifieke mutatie
- verschillende targeted therapy beschikbaar  
(vaak de ibs en abs)



# Doelgerichte t

- Whole ger
- 20% specif
- verschillen  
(vaak

Patiënt met uitgezaaide



beh

Zo ja:

- Patië
- Nieu



▲ Prostaatkankerpatiënt Fred Krijnen. © Privéfoto

## De 'onbehandelbare' prostaatkanker van Fred (62) bleek dankzij nieuw onderzoek toch behandelbaar



Wilhelmina Ziekenhuis Assen



# Andere nieuwe ontwikkelingen

- Moleculaire testen en biomarkers: op zoek naar betere selectie “juiste patiënt voor juiste therapie”
- Verschuivende lijnen: b.v. radium 223 eerder geven
- Combinaties hormonen
  - ACIS: apalutamide + abiraterone: PFS winst
- Gezamenlijke besluitvorming
- Meer QoL data
- Aandacht voor de botten
  - Osteoporose profylaxe
  - Voorkomen SRE's (skeletal related events)
- Studies (neo)adjuvant



# Om met te nemen naar hoes

- Verzamel alle factoren (patiënt en tumor) die relevant zijn
- Neem dan een verstandige keuze
- Denk vooruit!
- Vaak zijn er meerdere opties die “even goed zijn”
- Maak gebruik van gezamenlijke besluitvorming
- Denk aan de botten
- Doe mee aan studies
- Blijf op de hoogte (ook door deze nascholing!)



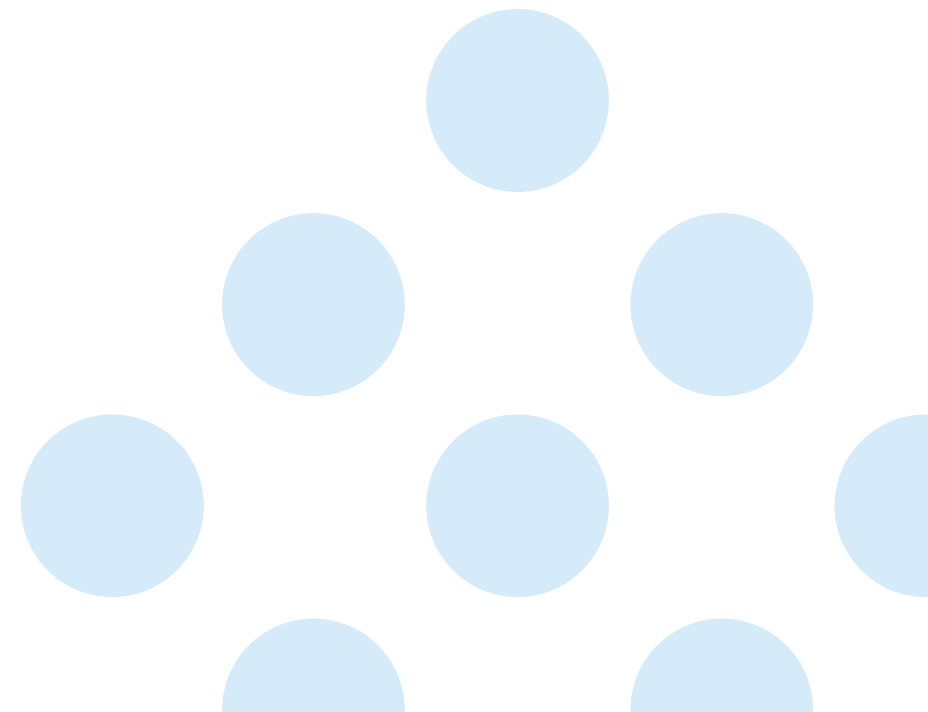
# Dank voor uw aandacht



Wilhelmina Ziekenhuis Assen

[peter.nieboer@wza.nl](mailto:peter.nieboer@wza.nl)

# reserve



# Farmacotherapeutisch kompas/registratie tekst

- Docetaxel: mHSPC, geen restricties, best duur
- Enzalutamide: mHSPC, geen restricties, heel duur
- Apalutamide: mHSPC, geen restricties, heel duur
- Abirateron: mHSPC, **alleen hoog risico**, goedkoop inmiddels (2022 uit patent)

Farmacotherapeutisch Kompas

Geneesmiddel, -groep of indicatie

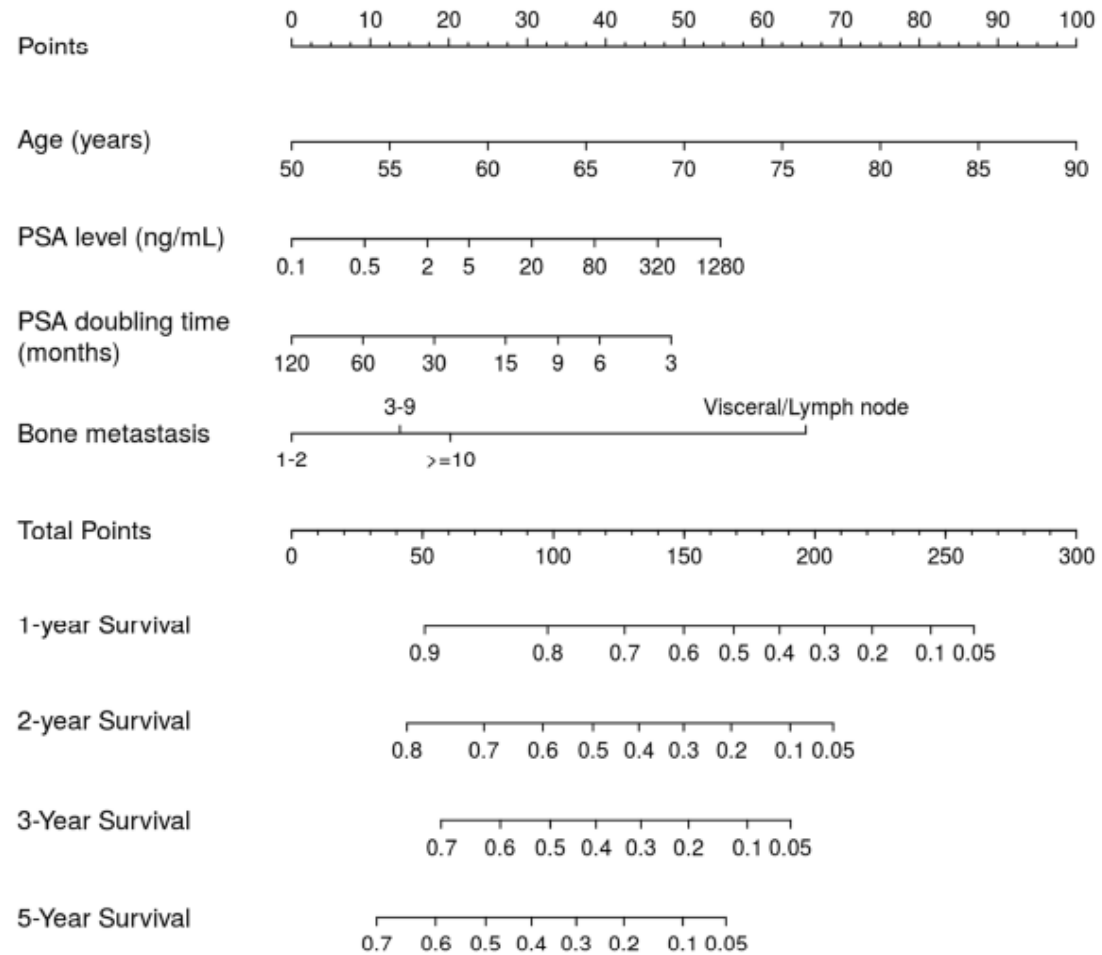


# Er zijn 4 opties

- 10 botmetastasen, Gleason 8 – **hoog volume, hoog risico**
  - *Docetaxel, abirateron, enzalutamide, apalutamide*
- 2 botmetastasen, Gleason 8 – **laag volume, laag risico**
  - *Docetaxel, enzalutamide, apalutamide*
- 10 botmetastasen, Gleason 7 – **hoog volume, laag risico** ←
  - *Docetaxel, enzalutamide, apalutamide*
- 3 botmetastasen, Gleason 8 – **laag volume, hoog risico**
  - *Docetaxel, abirateron, enzalutamide, apalutamide*



# mCRPC Nomogram



# Keuze enzalutamide versus abiraterone

- Diabetes (corticosteroiden)
- Cardiovasculaire ziektes
- Epilepsie
- Interacties!





# Interacties

- [www.cancer-druginteractions.org](http://www.cancer-druginteractions.org)

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="enzalutamide"/>	<input type="text" value="granisetron"/>	<b>i</b> Drug interactions between oncolytics
<a href="#">Reset Checker</a>		
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Indication <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	<a href="#">Switch to table view</a> <a href="#">Results Key</a>
<input checked="" type="checkbox"/> Enzalutamide <b>i</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Granisetron <b>i</b>	<b>Do Not Coadminister</b>
My Favourites <a href="#">Hide</a>	My Favourites <a href="#">Hide</a>	Enzalutamide
<a href="#">Log in</a> or <a href="#">Sign up</a> to save favourites	<a href="#">Log in</a> or <a href="#">Sign up</a> to save favourites	Granisetron
Full Listing	Full Listing	<a href="#">View alternatives</a> →
<input checked="" type="checkbox"/> Enzalutamide <b>i</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Granisetron <b>i</b>	<a href="#">More Info</a> ▼

