

TailoRing anti-androgEn therapy For metastatic castration resistant prostate cancer based on early tumor response markers In combiNation with drug Exposure measurement (REFINE-project)

Dr. E. Boerrigter (ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog)

Disclosure

Potentiële belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	n.v.t.
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk....	

Prostaatkanker & behandeling

- Prostaatkanker is de 5^e oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte wereldwijd

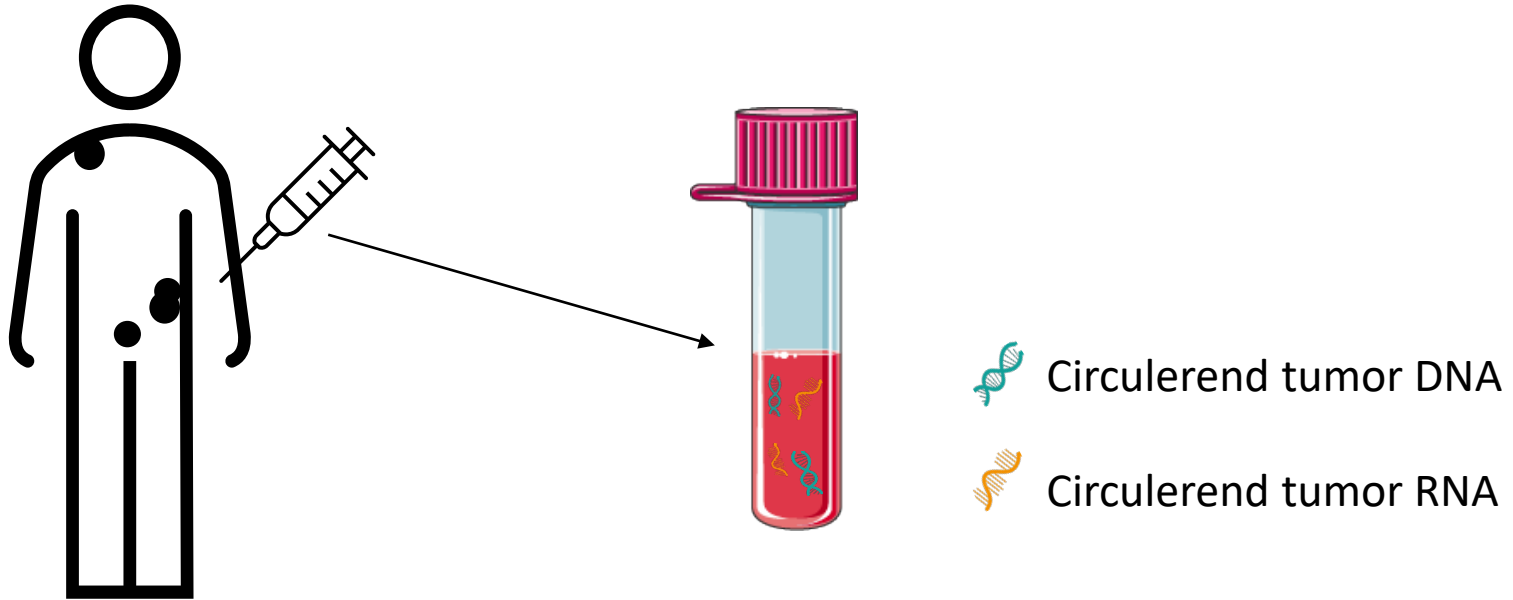
Behandeling in ontwikkeling:

- <2010: alleen docetaxel en ADT
- >2010: **abirateron, enzalutamide**, cabazitaxel, Lu-PSMA, Radium-223, darolutamide, apalutamide, olaparib.....

Feiten abirateron & enzalutamide

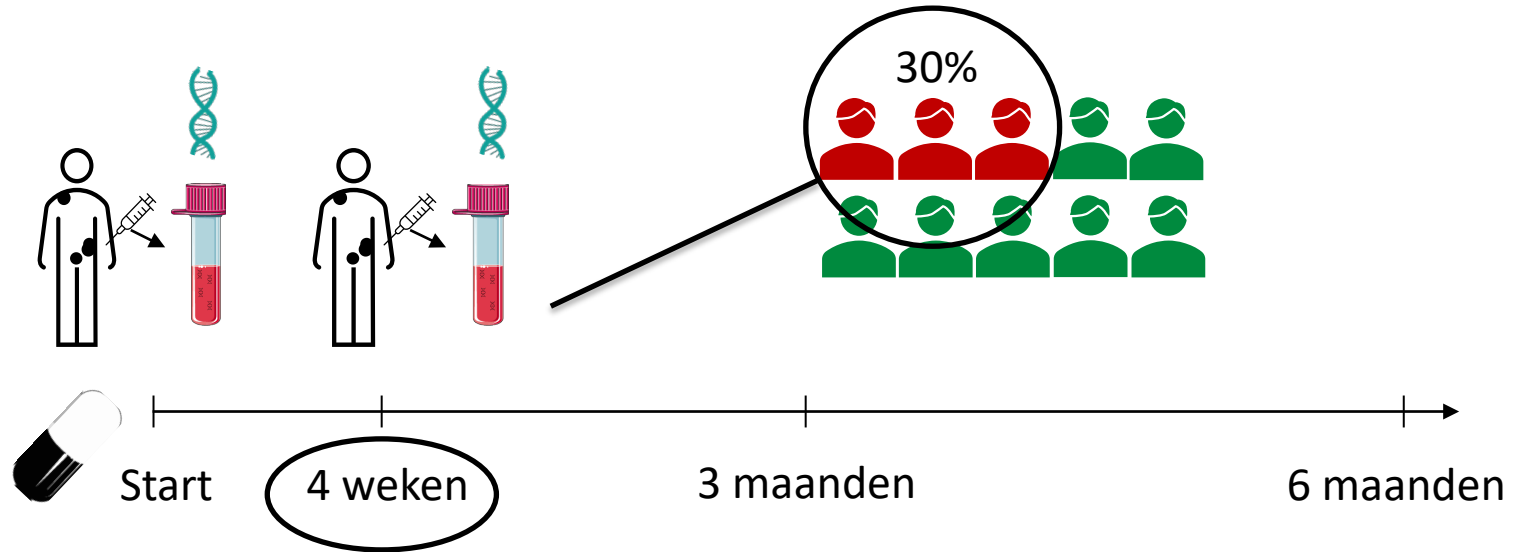
- ~30% van patiënten met gevorderd prostaatkanker → non-responders
- Huidige response monitoring:
 - PSA + beeldvorming
 - Niet tumor specifiek + effect pas na ≥ 3 mnd te beoordelen
- Leidt tot: onnodige toxiciteit, uitblijven effectieve behandeling en onnodige kosten
- **Biomarkers voor vroegtijdig identificeren non-responders nodig!**
- **Is de dosering van deze nieuwe potente middelen juist voor iedere patiënt?**

Liquid biopsy



Effect behandeling

Positief voorspellende waarde (PPV) = 88%
Negatief voorspellende waarde (NPV) = 92%



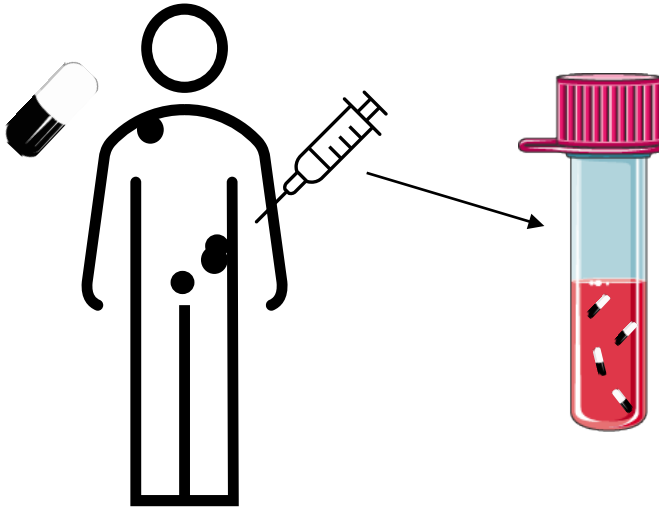
Clin Cancer Res. 2023 Aug 1;29(15):2835-2844



VANCOUVER
PROSTATE CENTRE
A UBC & VGH Centre of Excellence

Radboudumc

Is de dosering optimaal gekozen voor iedere patiënt?



Abirateron

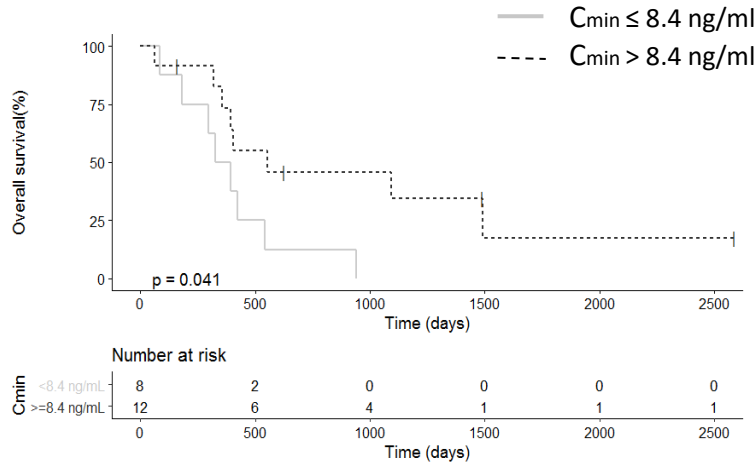
- Enorme variatie in bloedspiegelconcentraties →
Invloed van blootstelling op effectiviteit van behandeling?

Enzalutamide

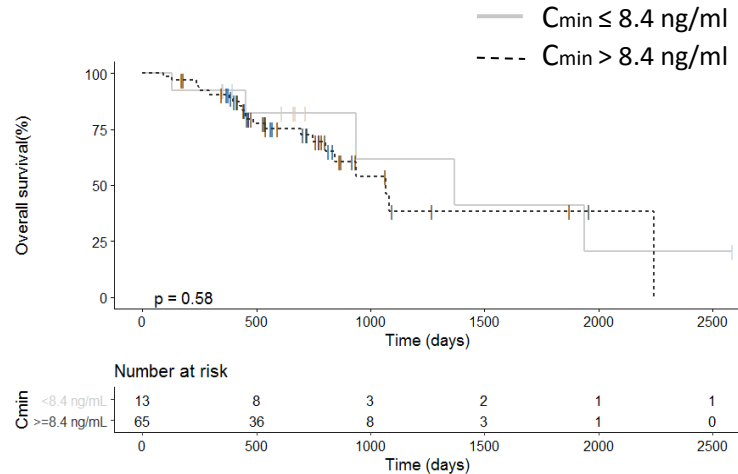
- >36% van de patiënten ervaart ernstige vermoeidheid
→ *Leidt een lagere dosering tot minder bijwerkingen?*
Opzet REDOSE-studie

Blootstelling – effect relatie abirateron

Post-chemo patiënten

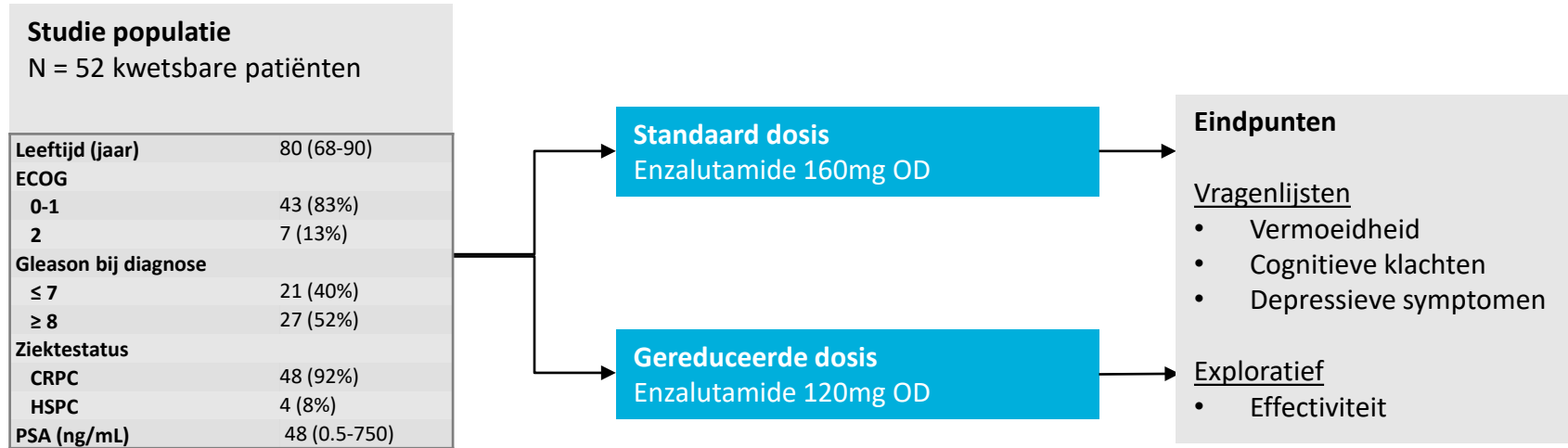


Pre-chemo patiënten

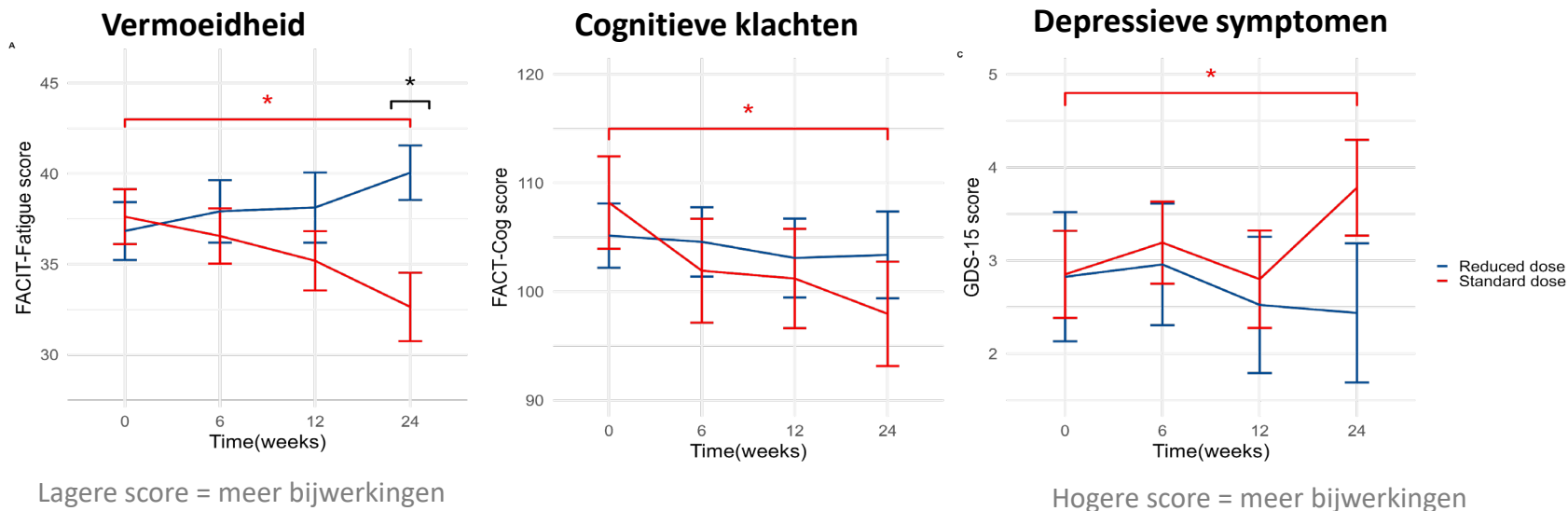


- Langere overleving bij blootstelling $> 8.4 \text{ ng/ml}$ voor post-chemo patiënten
- Geen verschil in overleving voor pre-chemo patiënten

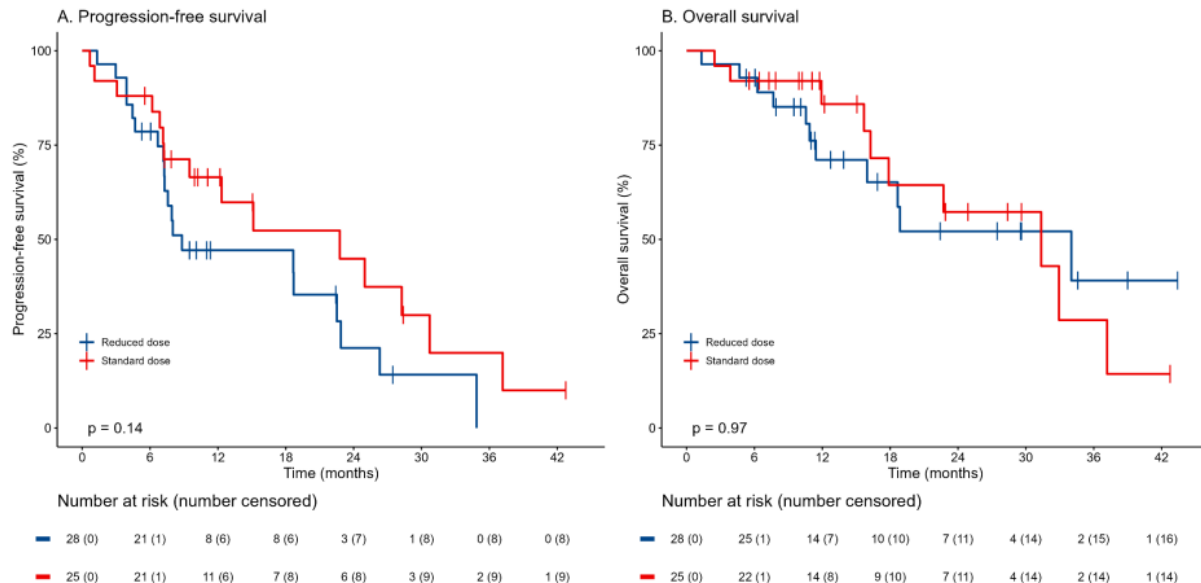
REDOSE-studie: effect van lagere dosering enzalutamide



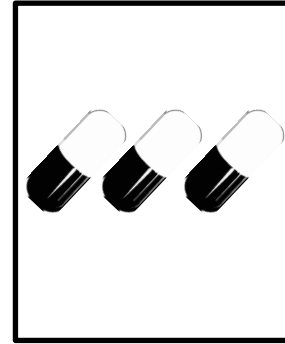
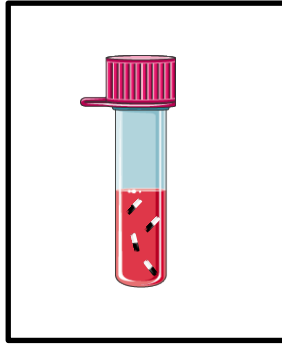
Minder bijwerkingen bij 120 mg



Geen verschil in effectiviteit



Aanbevelingen uit dit project



Impact van projectresultaten (1)

- ctDNA
 - Nog niet beschikbaar voor vergoede reguliere patiëntenzorg in NL
 - Behandellandschap verandert → verder onderzoek in mHSPC setting
 - Vervolgstudie nodig om meerwaarde prospectief aan te tonen
 - Standaard behandeling vs. ctDNA guided behandeling

Impact van projectresultaten (2)

- Abirateron
 - Spiegelbepaling kan worden uitgevoerd (in o.a. Radboudumc)
 - Dosisaanpassing op geleide van de concentratie vindt in reguliere zorg plaats
 - Niet in richtlijn, maar op indicatie (toxiciteit /uitblijven effectiviteit)

Impact van projectresultaten (3)

- Enzalutamide
 - REDOSE-studie recent gepubliceerd
 - Lijkt sprake van brede support voor lage dosering
 - Bezig met implementatie → opname in richtlijn?
 - Artikelen voor NTVO en NTVU worden geschreven
 - Vervolg onderzoek naar lagere dosering bij niet-kwetsbare ouderen

Dankwoord

Alle deelnemende patiënten!

Radboudumc

Prof dr. N.P. van Erp
Prof. dr. J.A. Schalken
Dr. N. Mehra
Dr. I.M. van Oort

Samenwerkingspartners

Dr. A.W. Wyatt
Dr. S.H. Tolmeijer
Dr. G.W. Verhaegh
Dr. G.E. Benoist
Dr. D.M. Somford
Dr. P. Hamberg

Alle deelnemende ziekenhuizen

Laboratoria

Laboratorium Apotheek, Radboudumc
Laboratorium Experimentele Urologie, Radboudumc
MDxHealth
Vancouver Prostate Center

Sponsors

ZonMW – REFINE project
Janssen
Astellas
VGZ – betaalbaar beter