



Presentatie voor medisch personeel

Updated Jan 2018

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Melinda, *Tree of Life*
Melinda's artwork reflects her
journey living with HIV.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Inhoudstafel

1. Prostaatkanker
2. Abiraterone Acetaat (Zytiga®)



PROSTAATKANKER

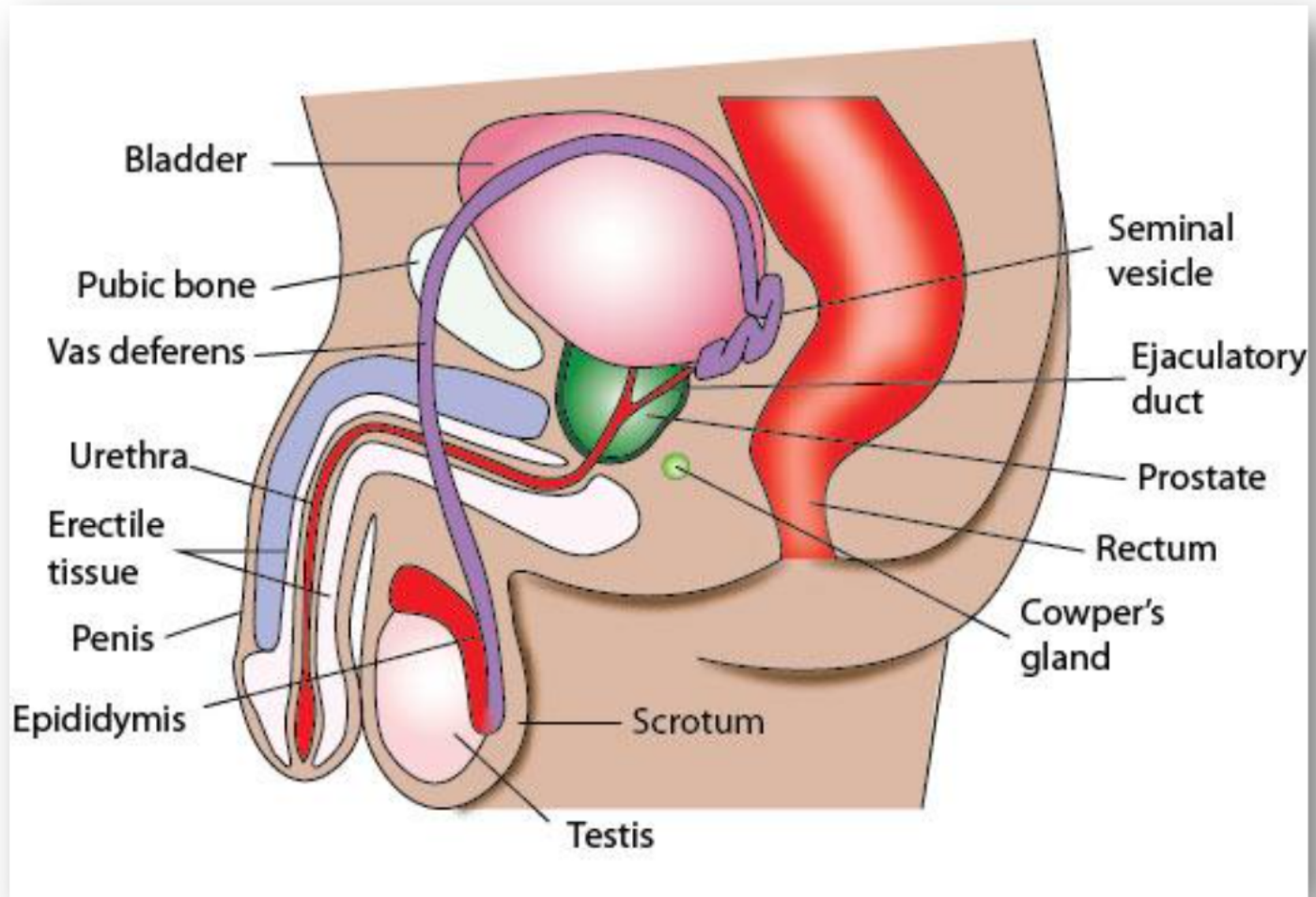
Melinda, *Tree of Life*
Melinda's artwork reflects her
journey living with HIV.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

De prostaat



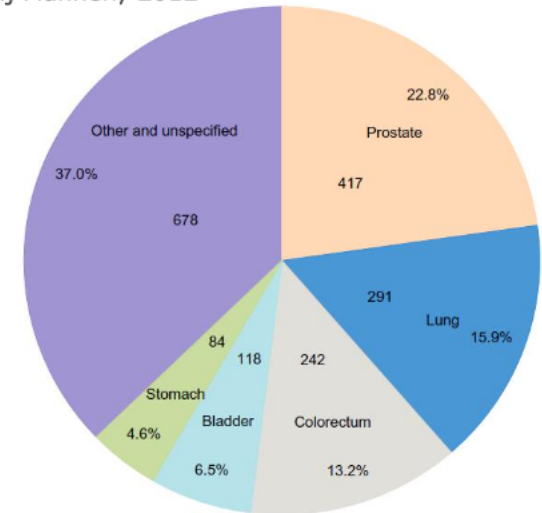
De prostaat

- De prostaat is een **kleine ronde klier** in het **voortplantingsstelsel** van de **man**.
- De prostaat bevindt zich vlak **onder de blaas, om de urinebuis heen, naast het rectum**.
- De prostaat **produceert een aantal hulpstoffen die aan het sperma worden toegevoegd**.
- Deze prostaatvloeistof **neutraliseert de zure omgeving in de vagina**, waardoor het sperma langer in leven blijft.
- Deze vloeistof bevat ook **PSA (Prostaat Specifiek Antigeen)**, een **enzym**, belangrijk bij de **reproductie** en is tevens **een tumor-marker**.
- De **groei en functie van de prostaat** wordt **geregeld** door het mannelijke hormoon **testosteron**.

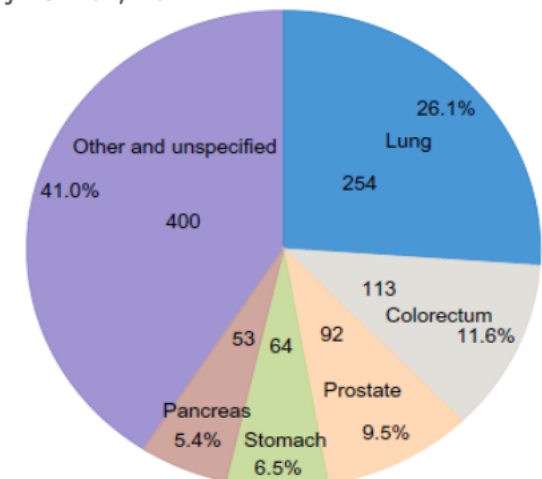
Epidemiologie

- **Meest voorkomende** vorm van kanker bij mannen in Europa.
- Ongeveer 1 op 7 mannen krijgt deze diagnose tijdens zijn leven.
- In België is de gemiddelde leeftijd bij diagnose 69,9 jaar.
- De incidentie en mortaliteit verschilt tussen de landen.
- PK is de **derde oorzaak van overlijden** door kanker bij de man, na longkanker en kanker van de dikke darm.

Verdeling van de verwachte **incidentie** bij de 5 meest voorkomende kankers in Europa bij Mannen; 2012



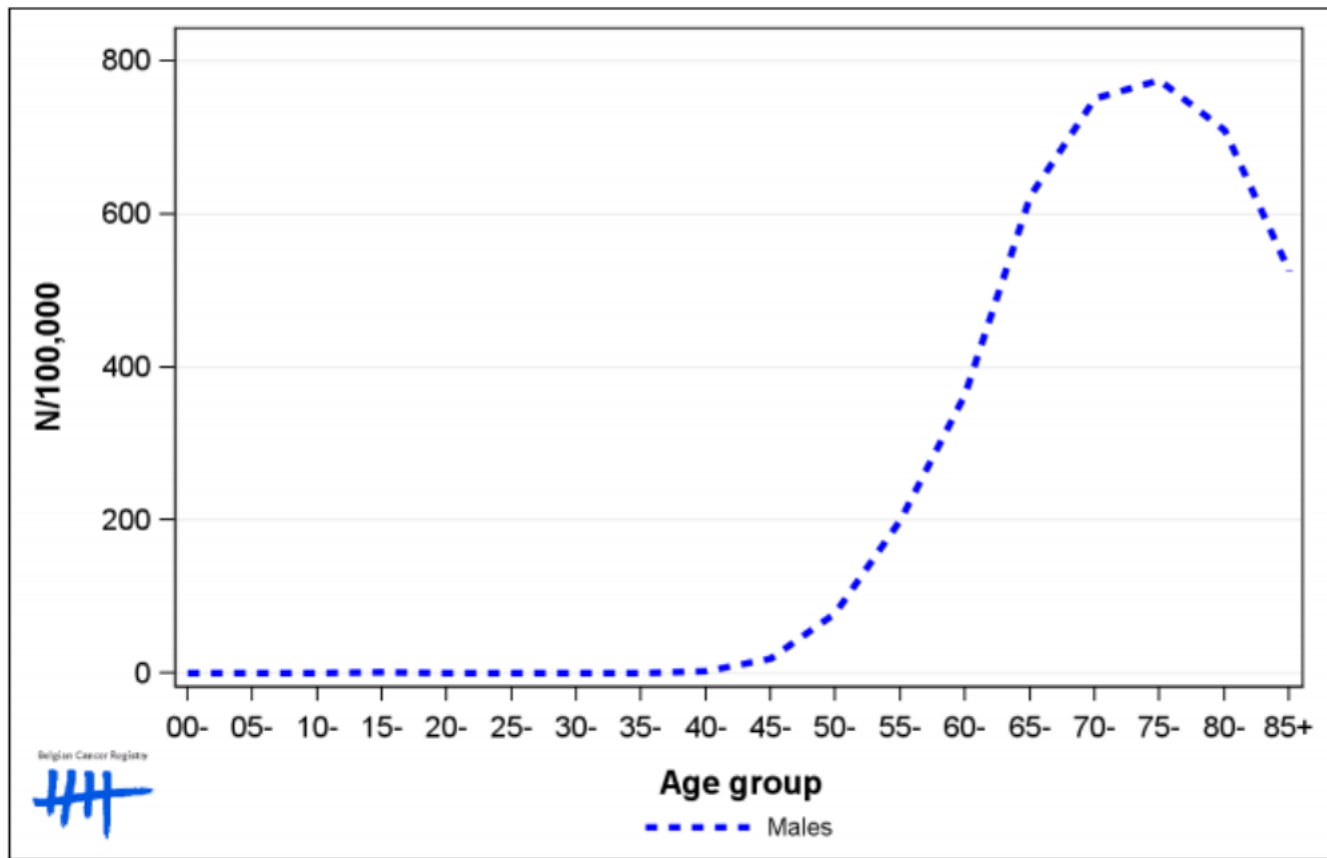
Verdeling van de verwachte **mortaliteit** bij de 5 meeste voorkomende kankers in Europa bij Mannen; 2012



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

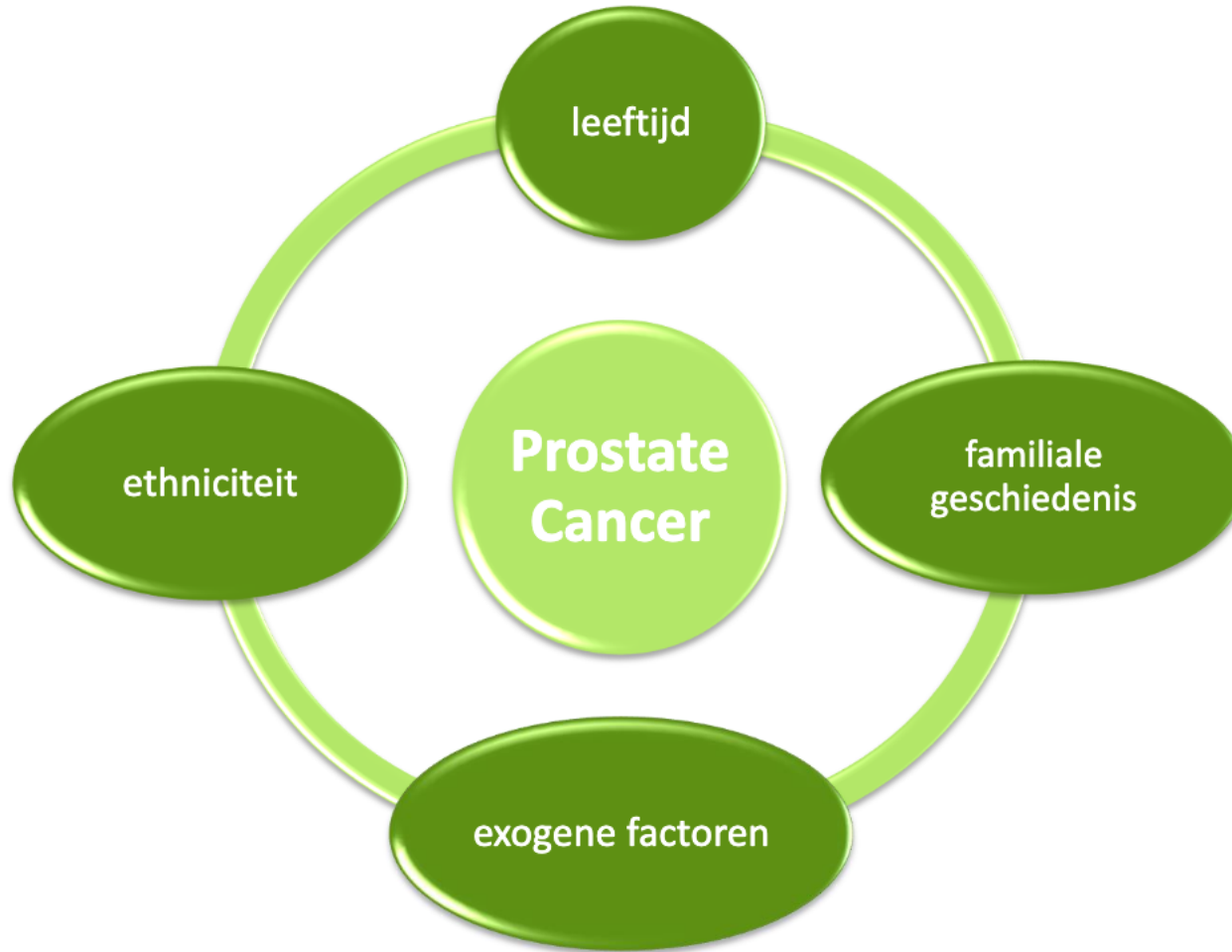
Positieve correlatie leeftijd en prostaatkanker

Prostate Cancer: Age-specific incidence rates, 2015



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Risicofactoren



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Signalen en symptomen

▪ **Vroege ziekte:**

- Meestal asymptomatisch
- 90% van alle prostaatkankers wordt ontdekt wanneer de tumor zich nog binnen de grenzen van de prostaat bevindt.
- Indien symptomen: vaak urinaire klachten

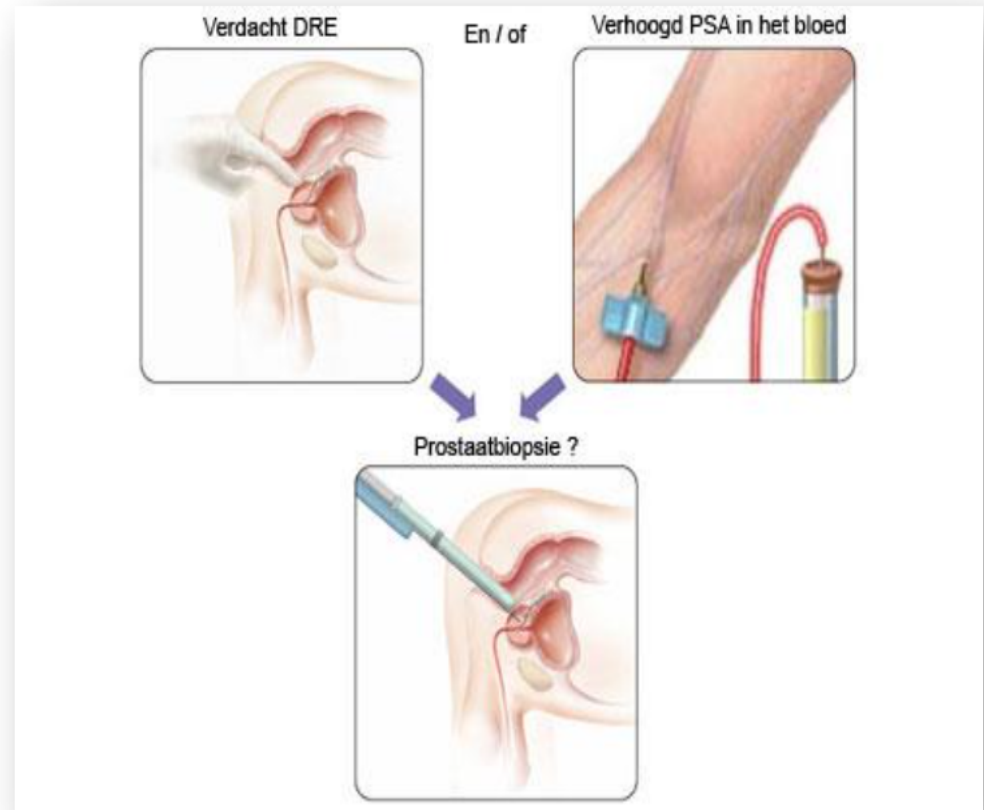
▪ **Gevorderde fase:**

- Mogelijke symptomen: impotentie, misselijkheid, vermoeidheid, gebrek aan eetlust
- Indien botmetastasen: pijn in het bekken of de wervelkolom
- Bij druk op de zenuwen van de wervelkolom: incontinentie, paresthesieën

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

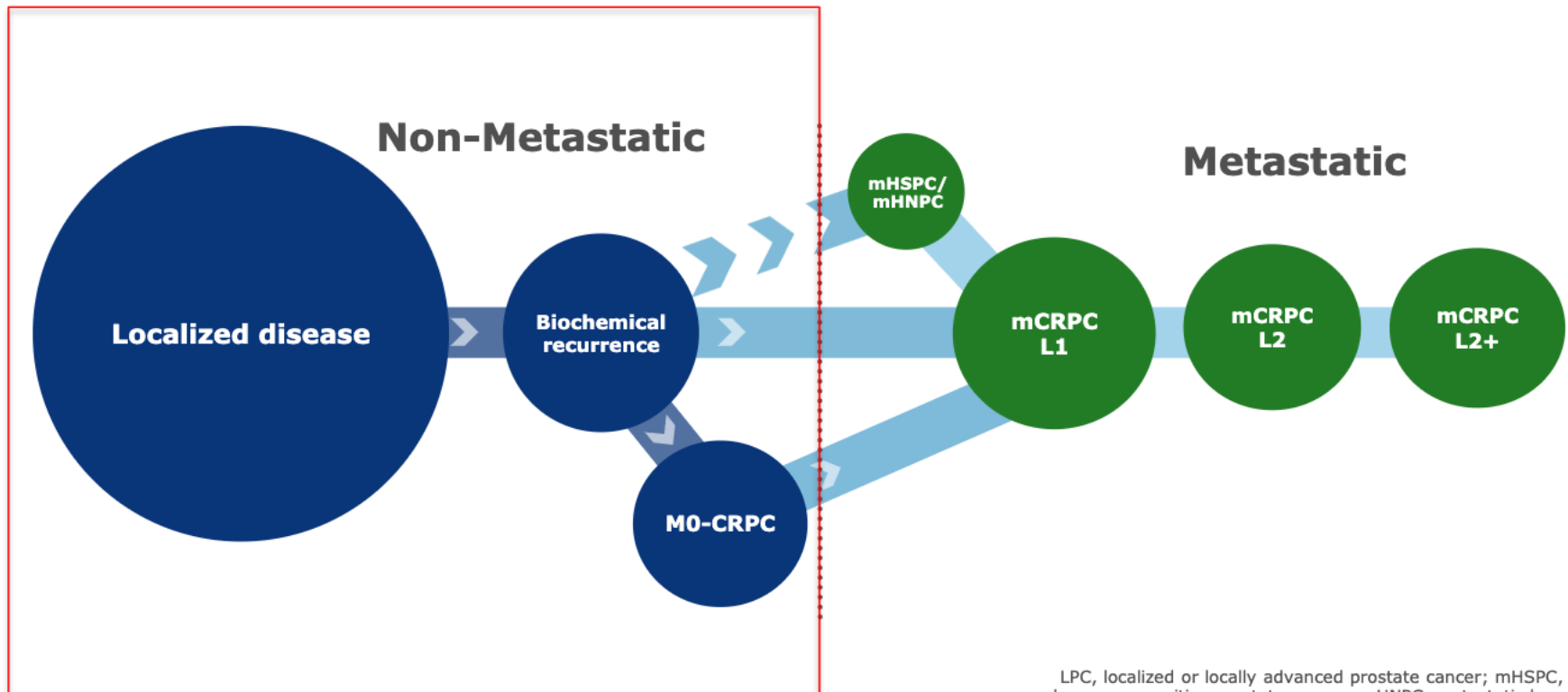
Diagnose

- Rectaal onderzoek of rectaal toucher
- Bepalen van de PSA-waarde in het bloed. Hoe hoger de PSA-waarde, hoe hoger de kans op prostaatkanker
- Prostaatbiopsie (nodig voor finale diagnose)
- Transrectale Ultrasonografie (TRUS) (=echografie van de prostaat)
- Eventueel aangevuld met:
→ CT-scan en/of MRI-scan



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

De verschillende stadia van Prostaat Kanker



LPC, localized or locally advanced prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mHNPC, metastatic hormone-naïve prostate cancer; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; M0-CRPC, non-metastatic CRPC; HR, high risk

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Behandelopties: niet-gemetastaseerde prostaatkanker (lokaal/lokaal geavanceerd)

Behandeling uitstellen:

- Active surveillance:
 - Actieve monitoring, waarbij er op elk moment kan gestart worden met een behandeling.
 - Patiënten die stabiel zijn met een lage PSA en Gleason score.
- Watchful waiting:
 - Er zijn geen intenties om curatief te gaan behandelen, tenzij bij symptomatische ziekteprogressie
 - Kleine tumor die beperkt is tot de prostaat. De tumor lijkt zich niet te verspreiden of snel te groeien.
 - Het betreft een oudere patient met andere gezondheidsproblemen.

Tabel: Definities van active surveillance en watchful waiting

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, mpMRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Low-risk patients	Can apply to patients with all stages

DRE=digital rectal examination; PSA=prostate-specific antigen; mpMRI=multiparametric magnetic resonance imaging.

Behandelopties: niet-gemetastaseerde prostaatkanker (lokaal/lokaal geavanceerd)

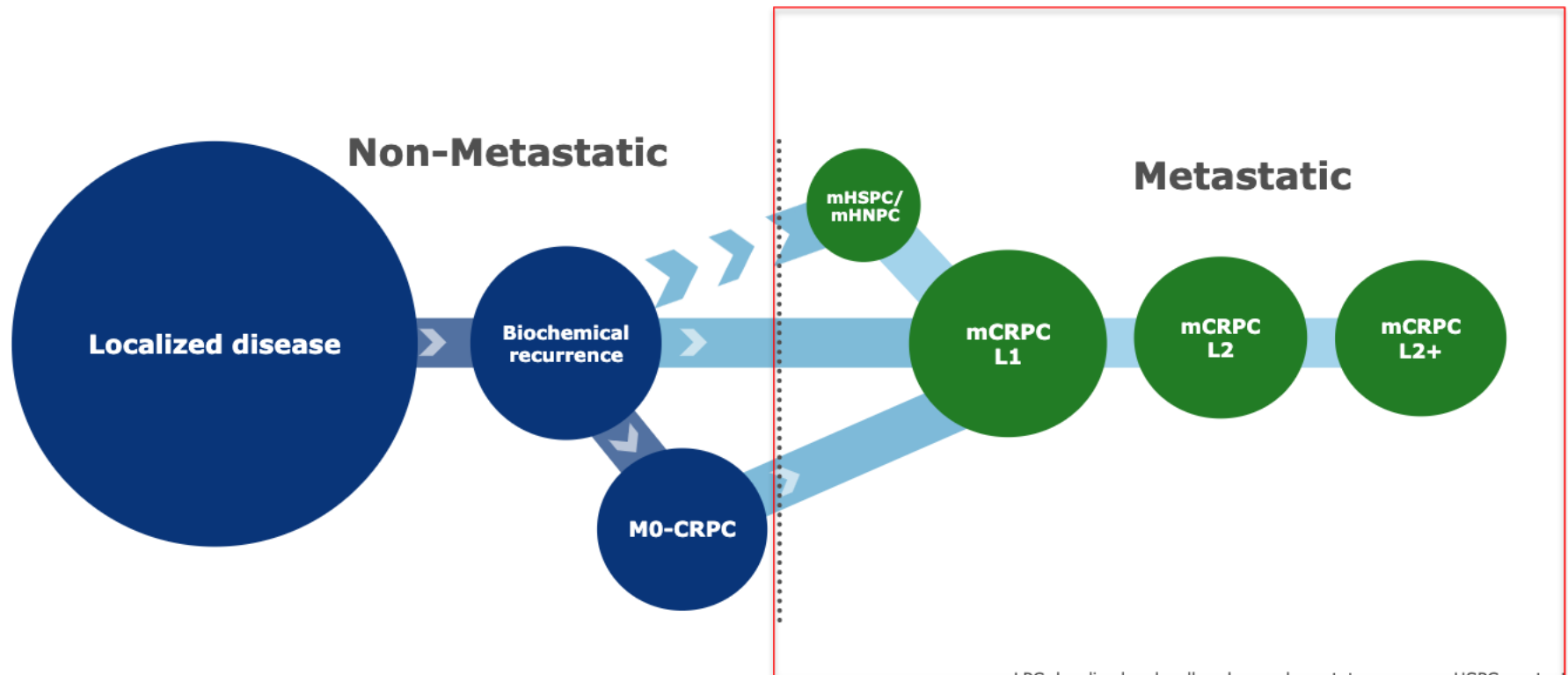
Behandelen:

- Uitwendige bestraling
- Inwendige bestraling (brachytherapie)
- Chirurgie (chirurgische castratie of radicale prostatectomie)
- Hormonale therapie (chemische castratie of Androgeen Deprivatie Therapie (ADT)) – (neo)adjuvant
- In specifieke gevallen: Indien de tumor niet meer beperkt is tot de prostaat.
- Reductie van androgenen, vnl testosteron, die de groei van prostaatkankercellen stimuleren.

vb. LHRH-agonisten, LHRH-antagonisten, anti-androgenen, oestrogenen

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

De verschillende stadia van Prostaat Kanker



LPC, localized or locally advanced prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mHNPC, metastatic hormone-naïve prostate cancer; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; M0-CRPC, non-metastatic CRPC; HR, high risk

Behandelopties: gemetastaseerde prostaatkanker

mHSPC (gemetastaseerd, hormoon-sensitief)

- mHSPC: Prostaatkanker is gemetastaseerd, doch **nog gevoelig aan hormoontherapie** (nieuw gediagnosticeerd of reeds behandeld met ADT)

mCRPC (gemetastaseerd, castratieresistent)

- Progressie van de ziekte, terwijl de patiënt behandeld wordt met Androgeen Deprivatie Therapie (ADT)
- Tijdens ADT, vinden kankercellen toch een manier om nog te groeien.
- Mogelijke mechanismen:
 - door meer expressie van androgeen-receptoren
 - door een hogere sensitiviteit van deze receptoren voor LAGE hoeveelheid testosteron
 - door productie van androgenen binnen de tumor zelf

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Definitie CRPC volgens European Association of Urology (EAU)

Castratieresistente prostaatkanker:

- Serumcastratielevels van testosteron < 50 ng/dl of $< 1,7$ nmol/l
- Biochemische progressie: drie opeenvolgende verhogingen van PSA, 1 week tussen elke meting, resulterend in 2 verhogingen van 50% boven nadir, met een PSA > 2 ng/ml
- OF
- Radiologische progressie: progressie of het aanwezig zijn van 2 of meerdere lesies op botscan of progressie van weke delen letsel (volgens RECIST criteria)

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Behandelopties bij gemetastaseerde hormoonsensitieve prostaatkanker of mHSPC

- Hormonale therapie (chemische castratie of Androgeen Deprivatie Therapie (ADT))
 - vb. LHRH-agonisten, LHRH-antagonisten

Indien gemetastaseerd bij diagnose (upfront)

- ADT + Abiraterone (hoog risico mHSPC)
- ADT + docetaxel

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

1^e lijns behandeling bij gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker of mCRPC

- Asymptomatische/ mild symptomatische patiënten
 - Abiraterone + prednison (orale behandeling)
 - Enzalutamide (orale behandeling)
 - Sipuleucel T (niet verkrijgbaar in Europa)

- Symptomatische patiënten (op basis van pijn):
 - Radium - 223 (radiofarmaceutisch middel)
 - Docetaxel chemotherapie + prednison elke 3 weken

- Continue behandeling met LHRH-agonisten wordt aanbevolen
- Behandeling van botmetastasen wordt aanbevolen

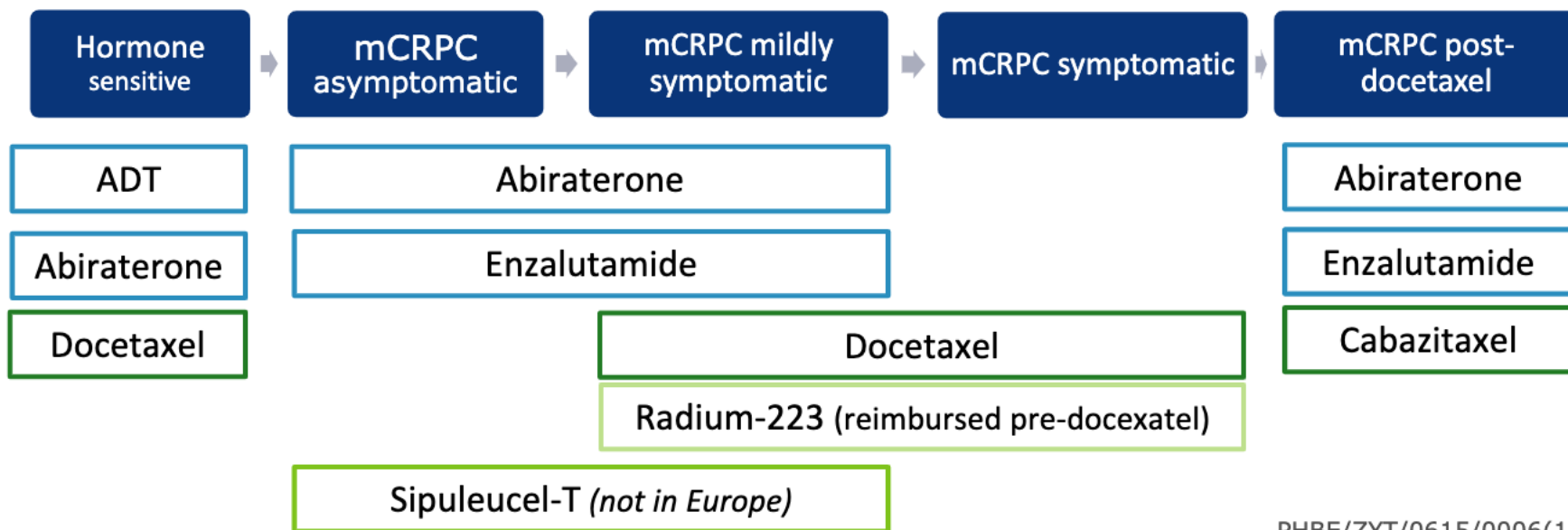
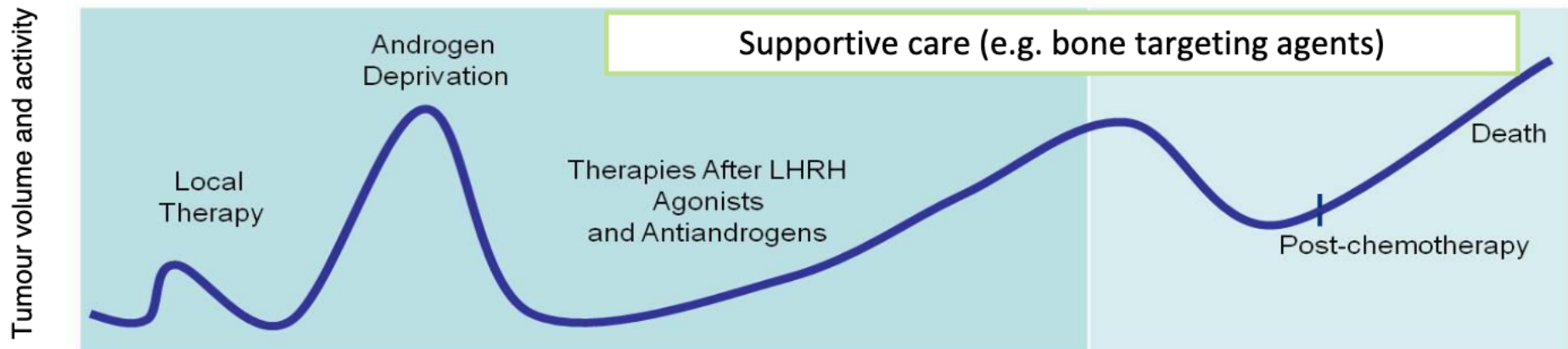
PHBE/ZYT/0615/0006(1)

2^e lijns behandeling bij gemetastaseerde **castratieresistente** prostaatkanker of mCRPC

- Na progressie volgt een tweedelijns-therapie met volgende mogelijkheden:
 - Abiraterone
 - Enzalutamide
 - Cabazitaxel
 - Docetaxel
 - Radium-223 (indien 1^e lijn geen docetaxel was)
 - Mitoxantrone
 - Ondersteunende therapie

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Samenvatting: Huidige behandelopties in het landschap van mHSPC/mCRPC



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

PSA in perspectief:

- **PSA progressie alleen is niet voldoende** om de behandeling stop te zetten want in sommige gevallen kunnen PSA waarden langzaam oplopen na een eerdere daling of stabilisering zonder enige tekenen van klinische progressie.
- Door de complexiteit van gevorderde prostaatkanker moet er met **meerdere parameters** rekening gehouden worden om de werkzaamheid van een behandeling vast te kunnen stellen:
 - PSA
 - Botscans
 - Klinisch beeld

PHBE/ZYT/0615/0006(1)



ABIRATERONE ACETAAT

Melinda, *Tree of Life*
Melinda's artwork reflects her
journey living with HIV.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

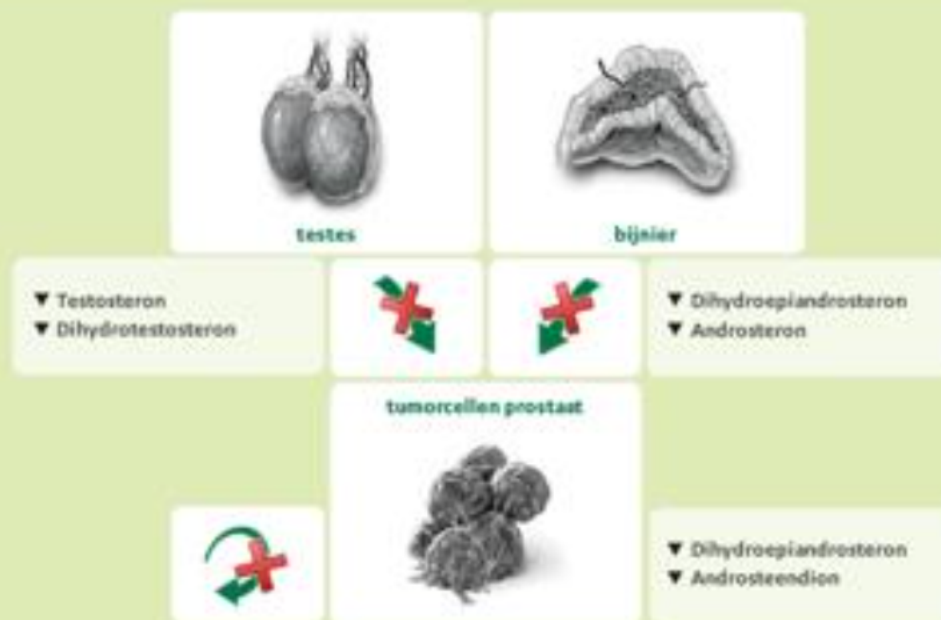
janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Werkingsmechanisme op 3 niveaus

○ Om door androgeen gestimuleerde ziekteprogressie aan te pakken, moet de productie op alle niveaus onderdrukt worden:

- testes
- bijniere
- tumor²

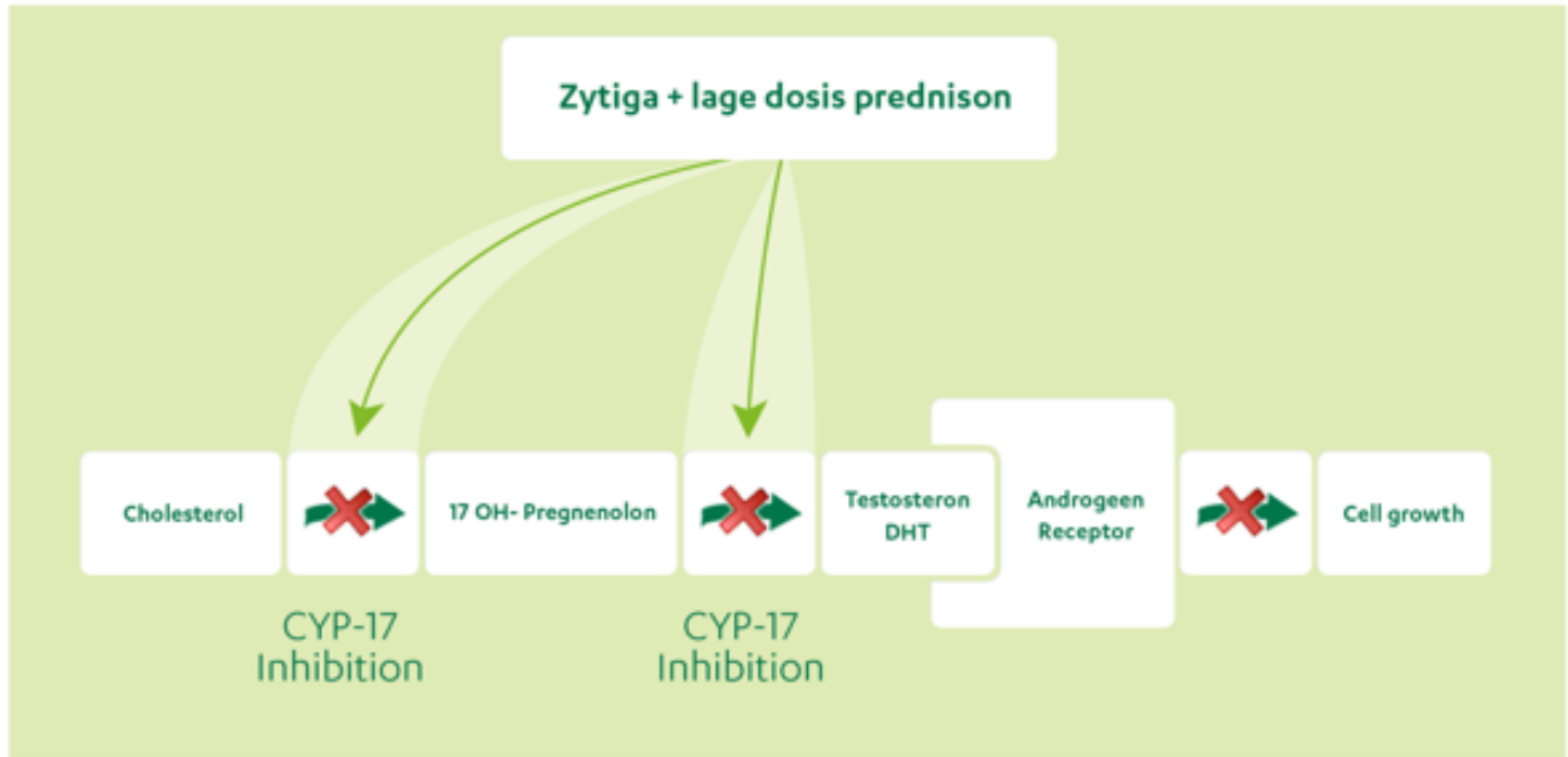


○ Zytiga remt het CYP 17 enzym:

- remmen productie testosteron
- toename mineraal- corticosteroïden > toevoegen prednison

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

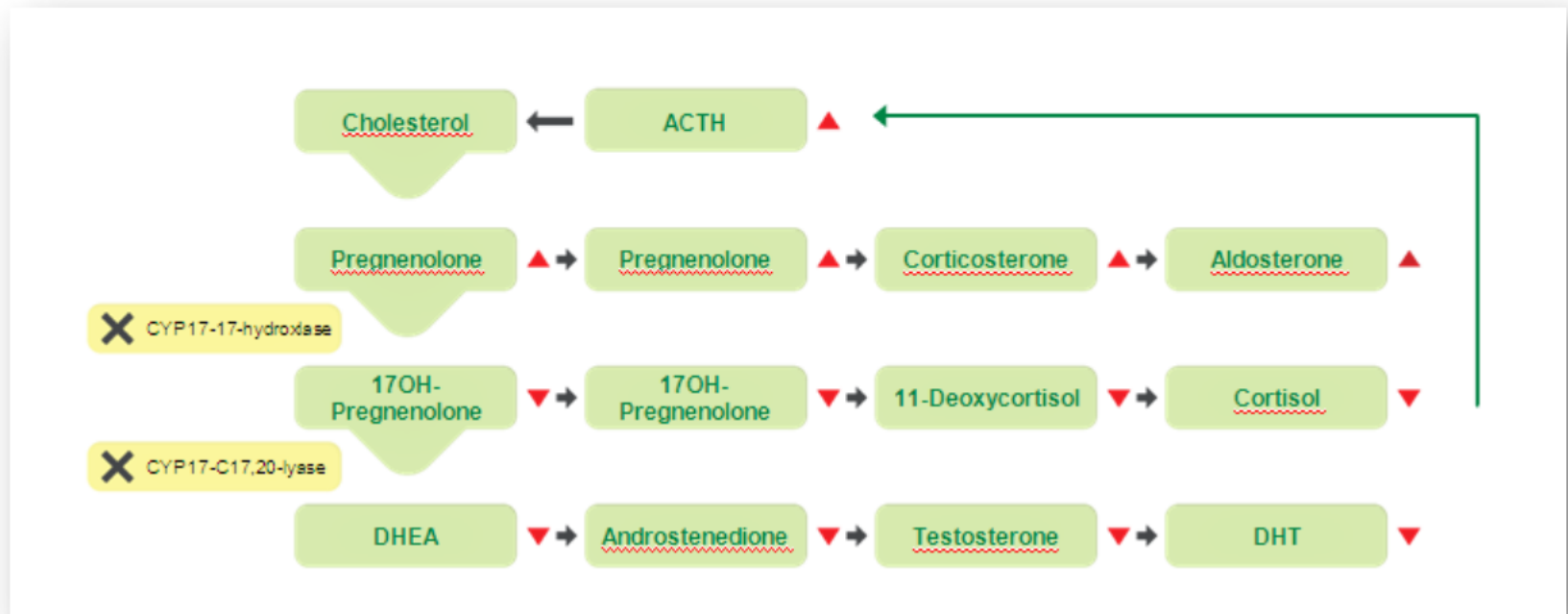
Abiraterone inhibeert de androgeenbiosynthese via selectieve remming van CYP17



CYP17: 17 α -hydroxy/17,20-lyase
DHT: dihydrotestosterone

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Abiraterone inhibeert de androgeenbiosynthese via selectieve remming van CYP17



PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Mineralocorticoïde bijwerkingen

- De verhoging van het deoxycorticosteron en corticosteron en de onderdrukking van het renine-angiotensine systeem veroorzaken drie bijwerkingen:

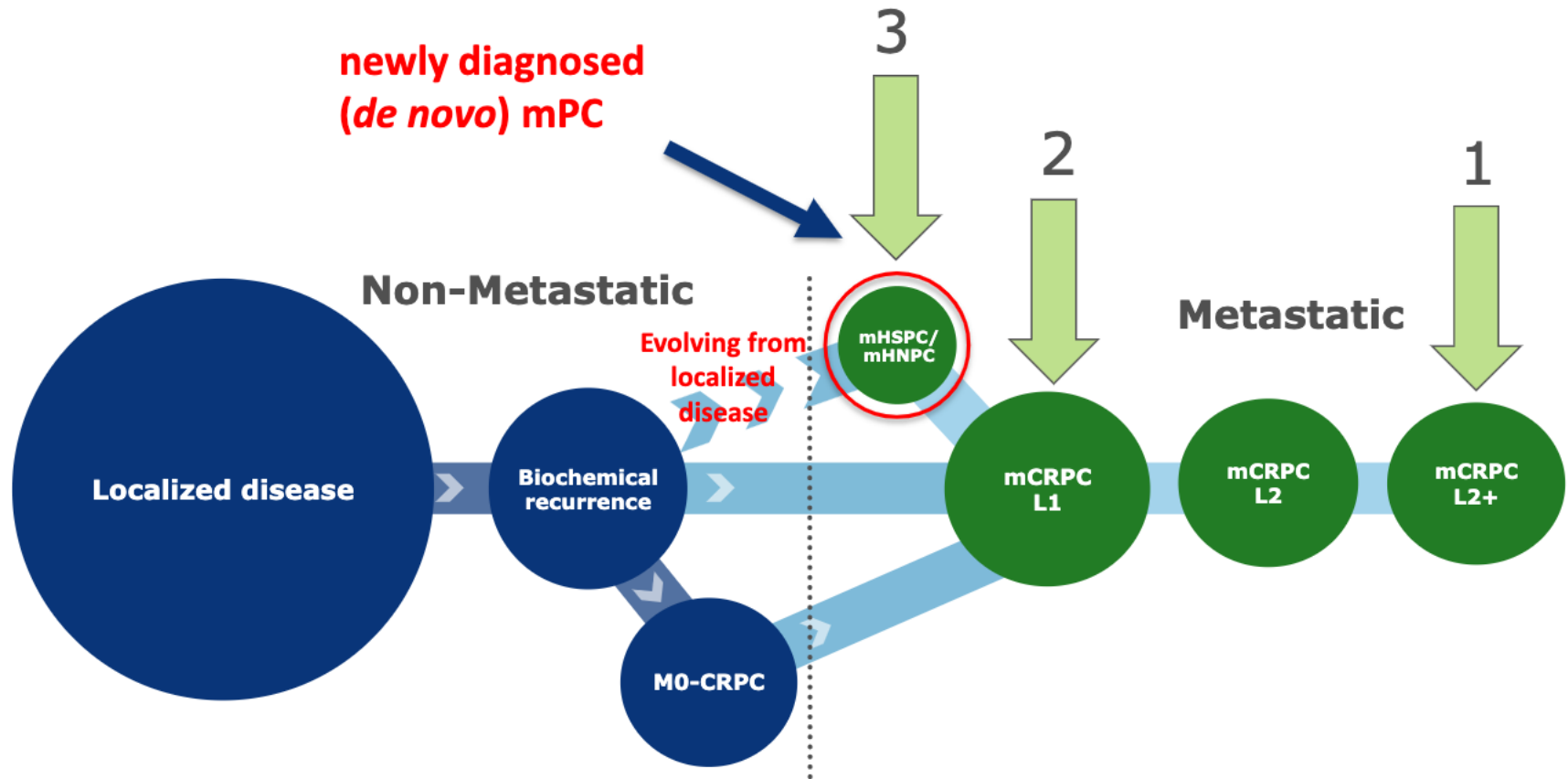
- Hypokaliëmie (laag kalium)
- Hypertensie (hoge bloeddruk)
- Oedeem of vochtretentie



- Om verhoging van mineralocorticoïden tegen te gaan en bijgevolg ook de nevenwerkingen, wordt **predniso(lo)n toegevoegd**

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Therapeutische indicaties van Abiraterone



LPC, localized or locally advanced prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mHNPC, metastatic hormone-naïve prostate cancer; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; M0-CRPC, non-metastatic CRPC; HR, high risk

Therapeutische indicaties van Abiraterone

-  1 De behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij volwassen mannen **bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapie schema op basis van docetaxel.** **COU-AA-301**
-  2 De behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij volwassen mannen **die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.** **COU-AA-302**
-  3 De behandeling van **nieuw gediagnosticeerde hoog-risico gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC)** bij volwassen mannen, in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) **LATITUDE**

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Bijwerkingen Abiraterone Acetaat

Tabel 1: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies en postmarketing

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak: urinewegsinfectie vaak: sepsis
Endocriene aandoeningen	soms: bijnierinsufficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak: hypokaliëmie vaak: hypertriglyceridemie
Hartaandoeningen	vaak: hartfalen*, angina pectoris, atriale fibrillatie, tachycardie soms: andere aritmieën niet bekend: myocardinfarct, QT-verlenging
Bloedvataandoeningen	zeer vaak: hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zelden: allergische longblaasjesontsteking ^a

* Hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikeldisfunctie en ejectiefractie verlaagd

^a Spontane rapportage uit postmarketingervaring

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Bijwerkingen Abiraterone Acetaat

Tabel 1: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies en postmarketing

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak: diarree vaak: dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak: alanineaminotransferase verhoogd, en/of aspartaataminotransferase verhoogd^b zelden: hepatitis fulminant, acuut leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak: rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms: myopathie, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak: hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak: oedeem perifeer
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak: breuken**

b Alanineaminotransferase verhoogd en /of aspartaataminotransferase verhoogd omvat ALAT verhoogd, ASAT verhoogd en leverfunctie afwijkend.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

*** Breuken omvat osteoporose en alle breuken met uitzondering van pathologische breuken*

STARTCRITERIA

Samenvatting van de terugbetalingscriteria in post-ADT mCRPC

<input checked="" type="checkbox"/>	bevestigde gemetastaseerde ziekte	Testosteron <50 ng/dL or <1,7 nmol/L + Positieve botscan, of gemetastaseerde laesies op CT, MRI. Indien lymfeklier metastases het enige bewijs zijn, moeten deze ≥ 2 cm in diameter zijn. ¹
	+	Bij aanwezigheid van 1 of meer van onderstaande kenmerken van ziekteprogressie:
		PSA progr 3 opeenvolgende PSA stijgingen , met elk min. 1 week interval , waarvan min. 2 maal een PSA > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50 % tov de nadir PSA vertegenwoordigt
<input checked="" type="checkbox"/>	ziekteprogressie na ADT	Bot progr Progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of ≥ 2 bijkomende botletsels op botscan)
	+	RECIST progr Progressie van weke delenletsels volgens RECIST
		Nieuwe viscerale/ weke delen Het verschijnen van ≥ 1 nieuwe viscerale of weke delen (incl. lymfeklier) metastase(n)
<input checked="" type="checkbox"/>	asymptomatische of licht symptomatische ziekte	• Asymptomatisch: BPI-SF scores 0-1 • Licht symptomatisch: BPI-SF scores 2-3 ²

Minimale Behandelduur

Minimaal 3 maanden doorbehandelen:

- Na start van de behandeling met Zytiga + prednison dient men gedurende de eerste 12 weken een afwachtende houding aan te nemen, zelfs indien de PSA stabiel is of stijgt. (PSA Flare)

STOPCRITERIA voor terugbetaling

PSA progressie alleen is niet voldoende om de terugbetaalde behandeling stop te zetten.

Stop de terugbetaalde behandeling enkel indien er minstens 2 signalen van progressie zijn:

- PSA stijging bevestigd door een 2 meting na ten minste 3 weken.
- En/of Progressie van een botletsels zichtbaar op een botscan
- En/of Progressie van weke delenletsels volgens RECIST*
- En/of Het verschijnen van >1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastase(n)

Opvolging Zytiga® en Prednison

**VOOR
START**

CONSULT

LABO : ASAT (< 45 U/l); ALAT (< 40 U/l), kalium (>3.5 mmol/l), bloeddruk (<140/90 mmHg)

LICHAMELIJK ONDERZOEK: Bloeddruk/Oedeem

CARDIOLOOG: bij patiënt met aanzienlijk risico op hartfalen

**BIJ
OPSTART**

**2 WEKELIJKS
DE EERSTE
3 MAANDEN**

LABO : ASAT/ALAT (Kalium enkel bij aanzienlijk risico op hartfalen)

LICHAMELIJK ONDERZOEK: Bloeddruk/Oedeem (bij aanzienlijk risico op hartfalen)

**ELKE
MAAND**

NA 3 MAANDEN

LABO : ASAT/ALAT, Kalium

LICHAMELIJK ONDERZOEK: Bloeddruk/Oedeem

Eventuele ASAT/ALAT stijging vindt met name in de eerste 3 maanden van de behandeling plaats.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Wat biedt Care+ ?

Prostaatanker patiënten dienen op regelmatige basis opgevolgd te worden.

Voor mCRPC patiënten die het geneesmiddel Zytiga voorgeschreven hebben gekregen omvat deze opvolging een regelmatige

- Bloedcontrole (kalium, leverwaarden)
- Controle van bloeddruk & vochtretentie

Care+ is een programma waarbij een deel van deze controlemomenten tijdens de behandeling met Zytiga bij de patiënt thuis plaatsvinden en uitgevoerd worden door getrainde verpleegkundigen van Remedus.

Care+ is opgezet ter bevordering van goed geneesmiddelengebruik.

Care+ is mogelijk als

- Opstart programma: thuisopvolging gedurende 1ste drie maanden van de behandeling op 2-wekelijkse basis (frequentie is vast)
- Vervolg programma: thuisopvolging vanaf 4de maand van de behandeling met frequentie opties: maandelijks, 6-wekelijks, 3-maandelijks.
- Combinatie van beiden

Bijzondere opmerkingen (1)

- **Spironolacton (diureticum)**

Spironolacton kan de androgeenreceptor activeren. Het gebruik van spironolacton wordt daarom niet aangeraden bij patiënten met prostaatkanker.

- **Diarree**

Patiënten die behandeld worden met abiraterone hebben een verhoogd risico op hypokaliëmie. Informeer uw patiënt dat hij met u contact opneemt bij optreden van diarree, aangezien dit het risico verder vergroot.

- **LHRH (ant)agonisten**

De behandeling met een LHRH-(ant)agonist dient verder gezet te worden bij patiënten die met abiraterone worden behandeld. (Tenzij de patiënt een orchiëctomie heeft ondergaan.)

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Bijzondere opmerkingen (2)

- **Interactie met voeding**

Toediening van abiraterone acetaat met voedsel, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, kan leiden tot een verhoging van de gemiddelde systemische blootstelling aan abiraterone met een factor 10 (AUC), afhankelijk van het vetgehalte van de maaltijd.

- **Interacties met andere geneesmiddelen (CYP2D6 – CYP2C8)**

Voorzichtigheid wordt geadviseerd als abiraterone wordt toegediend met geneesmiddelen die worden geactiveerd of gemetaboliseerd door CYP2D6 of CYP2C8, in het bijzonder met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index. Hierbij moet een dosisverlaging worden overwogen.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 zijn **metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidon, propafenon, flecaïnide**
- **Codeïne, oxycodon en tramadol** worden door CYP2D6 omgezet naar hun actieve metabolieten. Een verhoging van de dosering van deze middelen kan nodig zijn om het analgetisch effect te behouden.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

Bijzondere opmerkingen (3)

▪ Interacties met andere geneesmiddelen (CYP3A4)

CYP3A4 inductoren

In gezonde proefpersonen, voorbehandeld met de sterke CYP3A4 inductor rifampicine, gevolgd door een enkele dosis van 1.000 mg abirateronacetaat, was de gemiddelde plasma AUC_∞ van abiraterone verminderd met 55%.

→ Sterke inductoren van CYP3A4 (bijvoorbeeld **fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital, sint-janskruid** [*Hypericum perforatum*]) dienen tijdens de behandeling vermeden te worden, tenzij er geen therapeutisch alternatief is.

CYP3A4 remmers

In gezonde proefpersonen had de gelijktijdige toediening van ketoconazole, een sterke CYP3A4 remmer, geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van abiraterone.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)



Melinda, *Tree of Life*
Melinda's artwork reflects her
journey living with HIV.

PHBE/ZYT/0615/0006(1)

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF *Johnson & Johnson*

