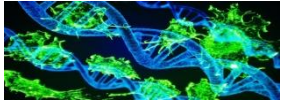
Hot Topics 2019

Stichting Oncowijs

Jan Ouwerkerk
Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum

NOVARTIS

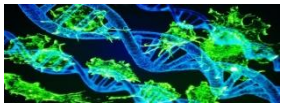
Boehringer Ingelheim



Disclosure belangen

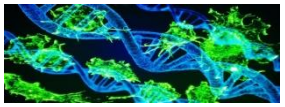
Stichting Oncowijs

Potentiele belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiele vergoeding) • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk…	



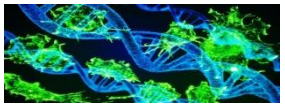
Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2016

Trifluridine+Tipiracil	Lonsurf®	Servier
Ceritinib	Zykadia®	Novartis Oncology
Alectinib	Alecensa®	Roche
Vasculair Imaging	Veinsite™	Vuetek Scientific



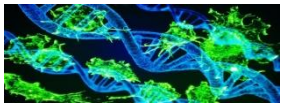
Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2017

Atezoluzimab	Tecentriq®	Roche
Cabozantinib	Cabometyx®	Ipsen
Ribociclib	Kisqali®	Novartis
Olaratumab	Lynparza®	Lilly
Neputant/palonosetron	Akynzeo®	Vifor Pharma



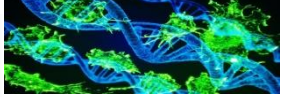
Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2018

Irinotecan Liposome	Onivyde®	Shire
Durvalumab	Imfinzi®	AstraZeneca
Apalutamide	Erleada®	Janssen Oncologie
Naloxegol	Moventig®	Kyowa Kirin



Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2019

Tivozanib	Fotivda®	Eusapharma
Neratinib	Nerlynx®	Pierre Fabre
Niraparib	Zejulja®	Tesaro
Talazoparib	Talzenna®	Pfizer
Encorafenib + Binimetinib	Braftovi ® + Mektovi®	Array/Pierre Fabre
Pegfilgrastim/OnPro	Neulasta ®	Amgen



Stichting Oncowijs

The Differences in Cancer Therapies

CHEMOTHERAPY TREATMENT
Destroys everything in its path in order to rebuild

CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT
Provides signal for T cells to attack cancer

TARGETED TREATMENT
Avoids normal cells to get to a specific cancer cell

RADIATION TREATMENT
Directed at specific tissue to shrink or destroy cancer cells

NAUSEA & VOMITING
INFECTION
FATIGUE
BLEEDING
HAIR LOSS
FATIGUE
RASH ITCHING
LIVER and THYROID PROBLEMS
MOUTH SORES
DIARRHEA
FATIGUE
HYPERTENSION
RASH
HEART and LIVER DAMAGE
Normal Cell
Normal Cell
FATIGUE
SKIN REACTIONS
INFECTION
Cancer Cell

Hoe zat het ook alweer met al die nieuwe anti-kanker therapieën

Stichting Oncowijs

- **Weet om welke medicatie het gaat:**
  - **Small molecule, monoclonaal antibody**
- Ken de generische naam
- Weet wat de target is en hoe het normaal in het lichaam werkt (b.v. net als andere soortgelijke middelen).
- Weet of de medicatie “personalized” is voor het genetische profiel van de tumor bij jou patiënt

ibs (tinibs, anibs, rafenibs, brutinib, metanib, lisib, parib, ciclib, degib)

Stichting Oncowijs

- **Small molecules**

- Tabletten
  - Therapietrouw
  - Mogelijk medicatie/voedsel, medicatie/medicatie interacties
  - Patiënt voorlichting

- Voorbeelden
  - Erlotinib, Imatinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib,
  - Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib,
  - Olaparib, Niraparib, Talazoparib
  - Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib,

Mab = Monoclonal antibody
Wat betekent de naam

Stichting Oncowijs

- Monoclonale antibodies
- Intraveneus/subcutaan
- Mogelijkheid voor infusie reacties

- Voorbeelden:
  tositumomab, rituximab, trastuzumab, panitumumab, bevacizumab

- Maar ook:
  pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab

http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/united-states-adopted-names-council/naming-guidelines/naming-biologics/monoclonal-antibodies.page

Wat betekent de naam?

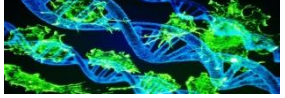
Stichting Oncowijs

- tositumomab
  - mo = mouse
- rituximab
  - xi = chimeric or cross between mouse and human
- trastuzumab, bevacizumab
  - zu = humanized
- panitumumab
  - mu = fully human

Wat betekent de naam?
TU = tumor

Stichting Oncowijs

- tositumomab and iodine 131
- rituximab
- trastuzumab
- panitumumab



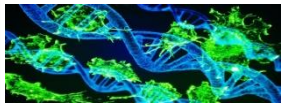
Wat betekent de naam?

Stichting Oncowijs

Biosimilars zijn in opkomst!

- Biosimilars hebben de generieke naam van het referentieproduct als de "kern" met *vier kleine letters zonder betekenis*, verbonden door een koppelteken als achtervoegsel:
- Voorbeelden:
  - Bevacizumab-awwb Mvasi™
  - Trastuzumab-dskt Ogivri™
  - Trastuzumab-pkrb Herzuma™
  - Retuximab- abbs Truxima™

ONS
Oncology Nursing Society
ONS 44TH ANNUAL
Congress
Learning Hall
WELCOME
ANAHEIM
CONVENTION
CENTER
ONS Congress
LEARNING HALL



Stichting Oncowijs

Nieuwe Medicatie in 2019

FOTIVDA (tivozanib hydrochloride)

nerlynx® (neratinib) tablets

Zejula™ niraparib capsules 100 mg

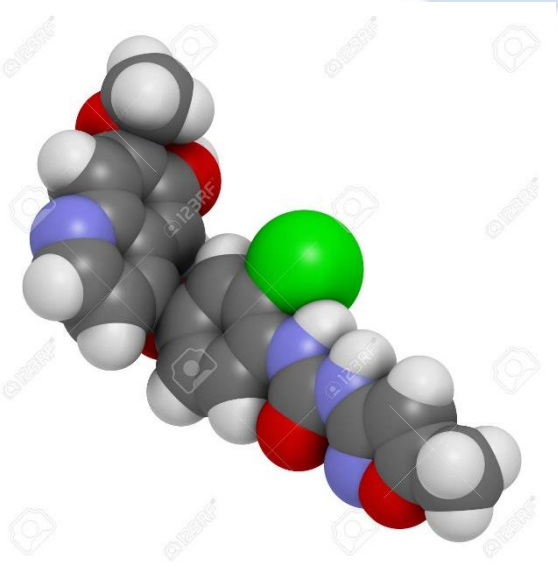
TALZENNA™ talazoparib 1 mg capsules

BRAFTOVI™ (encorafenib) capsules + MEKTOVI® (binimetinib) tablets

Neulasta® (Pegfilgrastim) injection Onpro™ kit

Stichting Oncowijs

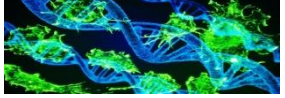
Tivozanib/Fotivda®



FOTIVDA
(tivozanib hydrochloride)

NOVARTIS

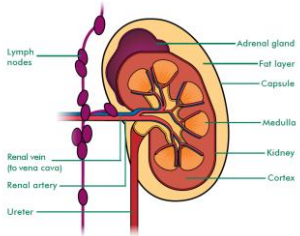
Boehringer Ingelheim



Niercel carcinoom

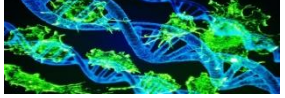
Stichting Oncowijs

- Niercelkanker komt voor bij 2% van alle kankers wereldwijd.[1]
- Clear cell carcinoom is het meest voorkomende type van het niercelcarcinoom en vertegenwoordigd ± 70% –75% van alle niercelcarcinomen.[3]



- Het sleutelkenmerk van clear cell RCC is de overexpressie van VEGF en ook een toename in tumor angiogenese.[4]
- Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) is een belangrijk doelwit geworden in de ontwikkeling van behandelingen voor RCC. [5]
- Vasculaire endotheliale groeifactor receptor tyrosinekinaseremmers (VEGFR-TKI's) worden aanbevole als eerstelijns behandelingsoptie in aRCC in Europa.[1,6,7]

References: 1. Hsieh JJ *et al* (2017) *Nat Rev Dis Primers* 3, 17009. 2. Zheng Y *et al* (2014) *BJU Int* 114, 872–880. 3. Muglia VF & Prando A, (2015) *Radiol Bras* 48, 166–174. 4. Motzer RJ *et al* (2013) *J Clin Oncol* 31, 3791–3799. 5. Hepgur M et al (2013) Targets & Therapy 7, 139–148. 6. EAU guidelines. Available at http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ [accessed June 2017]. 7. Escudier B et al (2016) Ann Oncol 27 (Suppl 5), v58-v68.

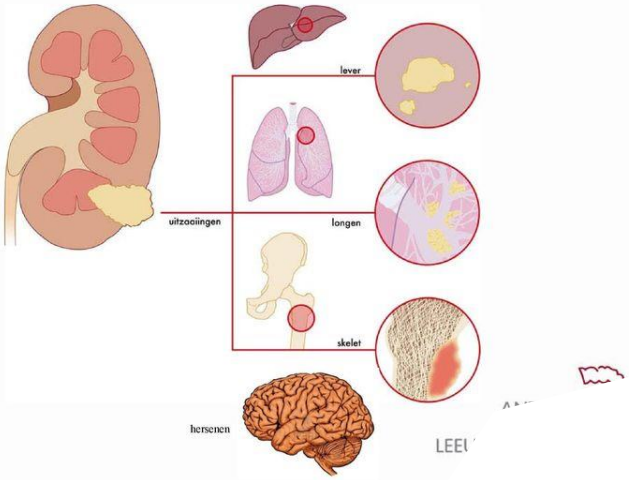


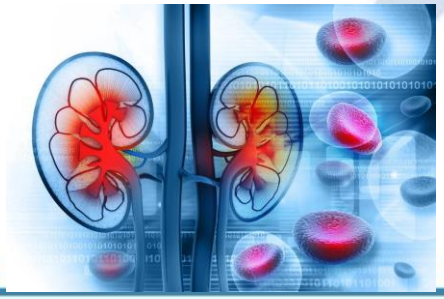
Niercel carcinoom

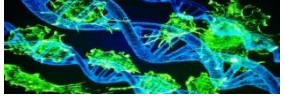
Stichting Oncowijs

- Zevende meest voorkomende kanker bij mannen en de negende meest voorkomende bij vrouwen
- Incidentie wereldwijd is ongeveer 209.000 nieuwe gevallen / jaar en 102.000 doden / jaar
- Risicofactoren zijn:
  - obesitas,
  - roken
  - hypertensie

Voorkeurplaatsen metastasen niercelcarcinoom

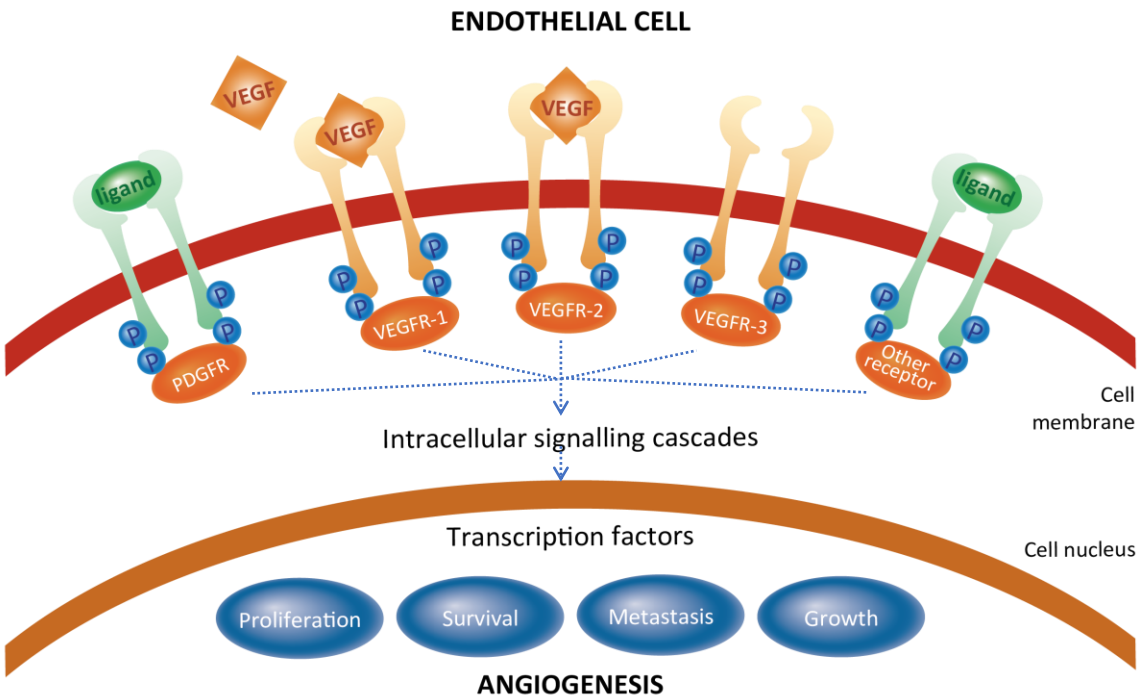






Stichting Oncowijs

Doelen van het VEGF signaalpad bij het niercel carcinoom



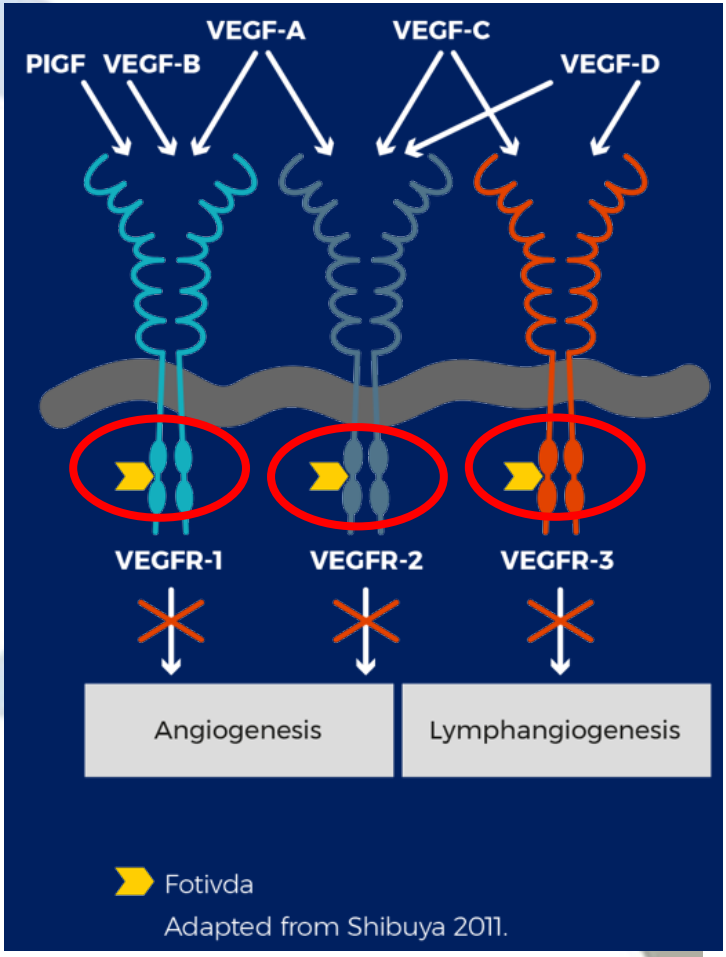
Ongoing research over the past few decades has identified several key intracellular signalling pathways that play a role in cancer development and progression. Mutations in genes encoding different proteins at different stages of the pathway can result in overstimulation of cell survival and proliferation or blockade of cell death mechanisms, resulting in tumour growth and spread.

PDGF, platelet-derived growth factor; RCC, renal-cell carcinoma; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.
Klatte TB, Pantuck AJ. *Urol Clin N Am* 2008;35;573–580.

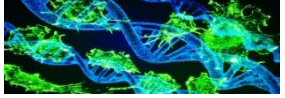
Tivozanib / Fotivda®

Stichting Oncowijs

- Tivozanib (VEGFR-TKI) is geïndiceerd voor 1e lijns- behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (aRCC).[1]
- Tivozanib is een selectieve remmer van de drie relevante VEGFR-pathways (VEGFR 1-3). [1]
- door het blokkeren van de VEGF-geïnduceerde VEGFR activatie remt tivozanib de vorming van bloedvaten (angiogenese) in tumor weefsels, wat tot remming van tumorgroei leidt.[1]

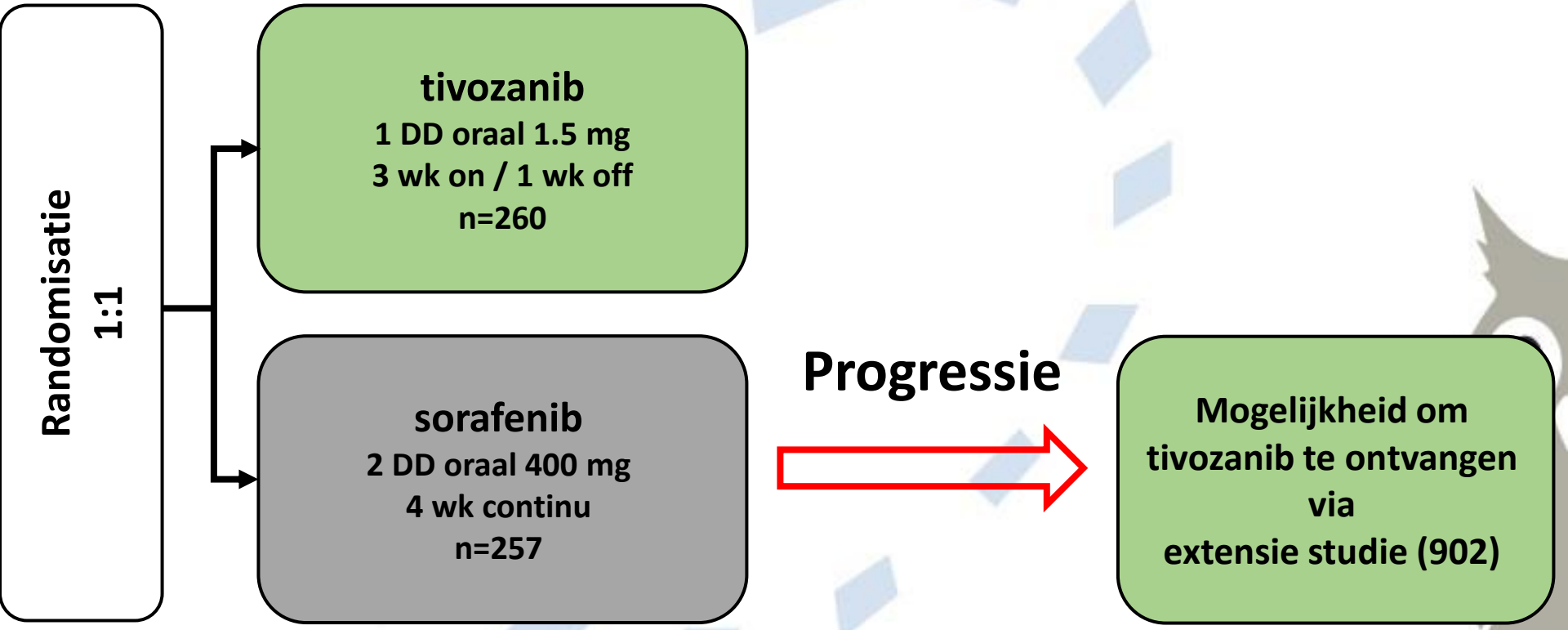


References: 1. Fotivda Summary of Product Characteristics. August, 2017.



Stichting Oncowijs

TiVO-1: Ontwerp van de studie[1]



Note: Patients randomly assigned to sorafenib who had RECIST-defined progressive Disease (PD) following the investigator assessment were given the option to crossover to receive Fotivda in another protocol.

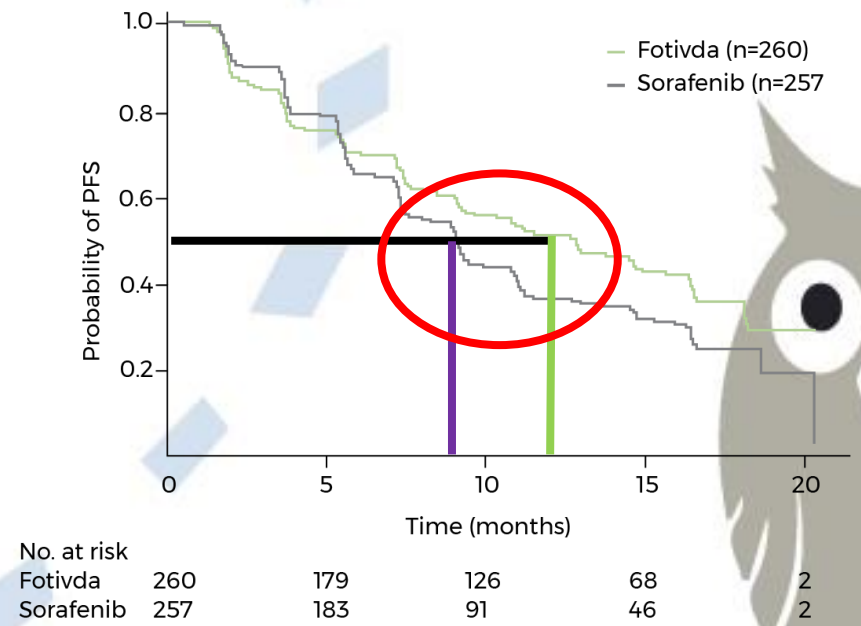
Reference: 1. Motzer RJ *et al* (2013) *J Clin Oncol* 31, 3791–3799.

TiVO-1: Primaire eindpunt PFS[1]

ITT-populatie (intention to treat)

PFS o.b.v. onafhankelijke radiologische review

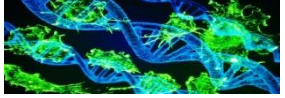
	tivozanib (n=260)	sorafenib (n=257)
Mediane PFS	**11.9 mnd**	**9.1 mnd**
95% CI	9.3–14.7	7.3–9.5
Hazard ratio: 0.797 95% CI: 0.639–0.993, p=0.042		



tivozanib behaalde het primaire eindpunt: een verbeterde PFS vs sorafenib

Reference: 1. Motzer RJ *et al* (2013) *J Clin Oncol* 31, 3791–3799.

Adapted from Motzer *et al* 2013

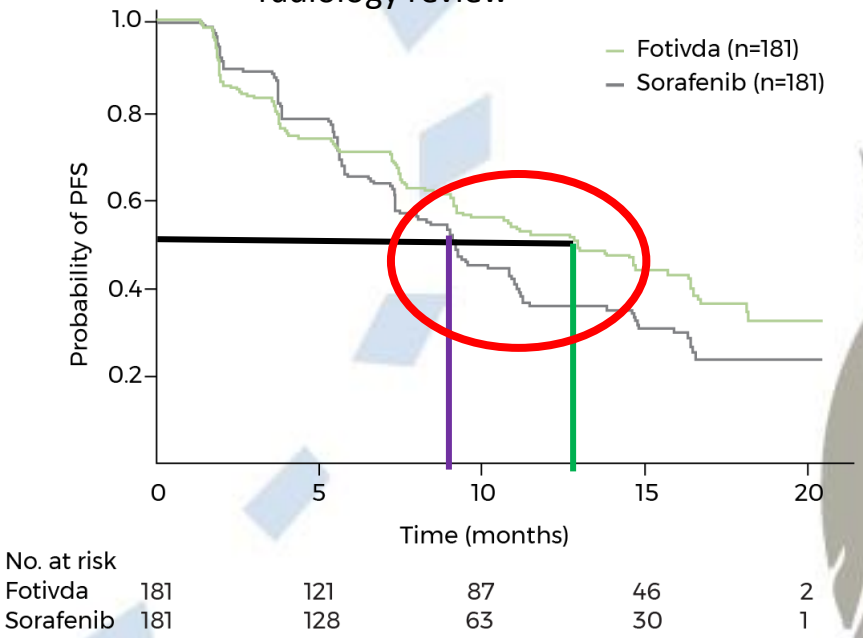


Stichting Oncowijs

TiVO-1: PFS in treatment naïve patients[1]

	Fotivda (n=181)	Sorafenib (n=181)
Median PFS	**12.7 months**	**9.1 months**
95% CI	9.1–15.0	7.3–10.8
Hazard ratio: 0.756 95% CI: 0.580 – 0.985, p=0.037		

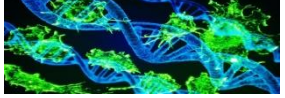
Intention to treat population, PFS by independent radiology review



Adapted from Motzer *et al* 2013

Er was een aanzienlijke verbetering met Fotivda versus sorafenib bij patiënten die behandelingsnaïef waren voor gemetastaseerde ziekte

Reference: 1. Motzer RJ *et al* (2013) *J Clin Oncol* 31, 3791–3799.



TiVO-1: Adverse events[1]

Stichting Oncowijs

	Fotivda (n=259)						Sorafenib (n=257)					
	All		Grade 3		Grade 4		All		Grade 3		Grade 4	
Variable	**No.**	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**	**No.**	**%**
Adverse event												
Hypertension*	115	44	66	25	4	2	88	34	45	18	1	<1
Diarrhoea	59	23	6	2	0	0	84	33	17	7	0	0
Fatigue	50	19	14	5	0	0	41	16	9	4	0	0
Weight decreased	47	18	7	3	0	0	53	21	9	4	0	0
Asthenia	40	15	10	4	1	<1	43	17	7	3	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	36	14	5	2	0	0	139	54	43	17	0	0
Back pain	35	14	8	3	0	0	21	8	5	2	0	0
Nausea	31	12	1	<1	0	0	19	7	1	<1	0	0
Stomatitis	29	11	1	<1	0	0	23	9	2	1	0	0
Dyspneoa	29	11	4	2	0	0	22	9	5	2	0	0
Decreased appetite	27	10	1	<1	0	0	24	9	2	1	0	0
Alopecia	6	2	0	0	0	0	55	21	0	0	0	0

Minder patiënten op Fotivda ondervonden de lastige AE's (versus sorafenib) die worden geassocieerd met andere VEGFR-TKI's, zoals diarree en hand-voetsyndroom (in alle graden).

De meest voorkomende bijwerking van Fotivda was hypertensie (44% n = 115). In de meeste gevallen werd dit gecontroleerd met medicatie, 2% van de patiënten vereiste een dosisverlaging en <1% van de patiënten vereiste dosisonderbreking wegens hypertensie (in de Fotivda-groep).

Adapted from Motzer *et al* 2013

*Hypertension event includes hypertension and hypertensive crisis.

Reference: 1. Motzer RJ *et al* (2013) *J Clin Oncol* 31, 3791–3799.

Commissie BOM advies

Stichting Oncowijs

- Tivozanib is een selectieve TKI met een relatief lange halfwaardetijd (4-5 dagen). Het medicament is met name actief tegen de VEGF-receptoren 1, 2 en 3, en minder actief tegen kinases zoals c-KIT en PDGFRβ. In een fase II-studie bleek tivozanib effectief bij patiënten met een RCC.
- In deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC geeft **eerstelijns tivozanib** een significant langere PFS dan **sorafenib**: **11,9 versus 9,1 maanden**
- Motzer (Tivo I studie n=517):

		graad 3-4 (%)	**alle graden (%)**
Tivozanib geeft minder:	hand-voet syn.	2 vs 17	14 vs 54
	diarree	2 vs 7	23 vs 33
	alopecia	0 vs 0	2 vs 21
	verhoging van leverenzymwaarden		

Toediening en dosering

Stichting Oncowijs

- Tivozanib verkrijgbaar als capsules (890 mg of 1340mg)
- Aanbevolen dosis: 1 x daags 1 capsule à 1340 mg
- Innemen met water
- Met of zonder voedsel
- Kuur van 21 dagen gevolgd door 7 dagen geen medicatie (28 dagen)

Conclusie

Stichting Oncowijs

- Tivozanib is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC) en voor volwassen patiënten die VEGFR en mTOR-route-inhibitor-naïef zijn na progressie van de ziekte na één eerdere behandeling met cytokine-therapie voor gevorderde RCC.1
- Tivozanib wordt over het algemeen goed verdragen
- Meest voorkomende bijwerking is hypertensie!

FOTIVDA
(tivozanib hydrochloride)

Referentie: 1. Fotivda Samenvatting van het product van kenmerken. Augustus, 2017.

Neratinib / Nerlynx™

Stichting Oncowijs

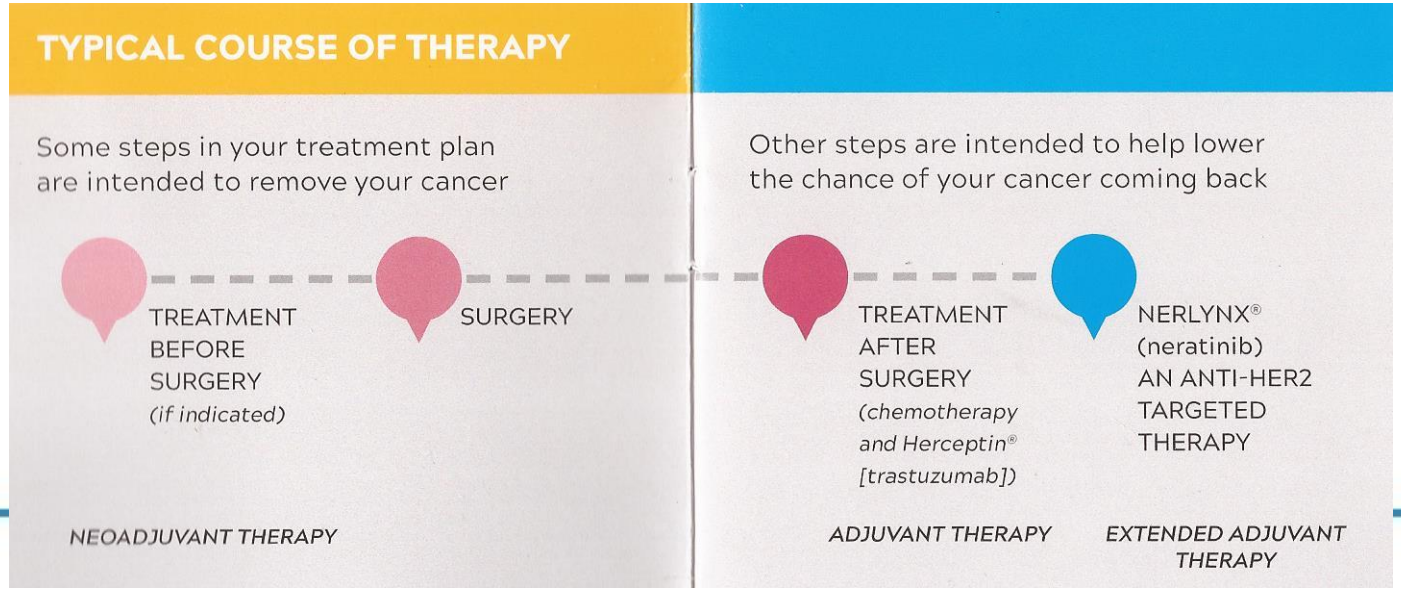
nerlynx®
(neratinib) tablets

Neratinib / Nerlynx™

Stichting Oncowijs

Indicatie:

Neratinib is een kinaseremmer die is geïndiceerd voor het verlengen van adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2 tot overexpressie gebrachte / geamplificeerde borstkanker, om op adjuvante trastuzumab gebaseerde therapie (1 jaar) te vervolgen



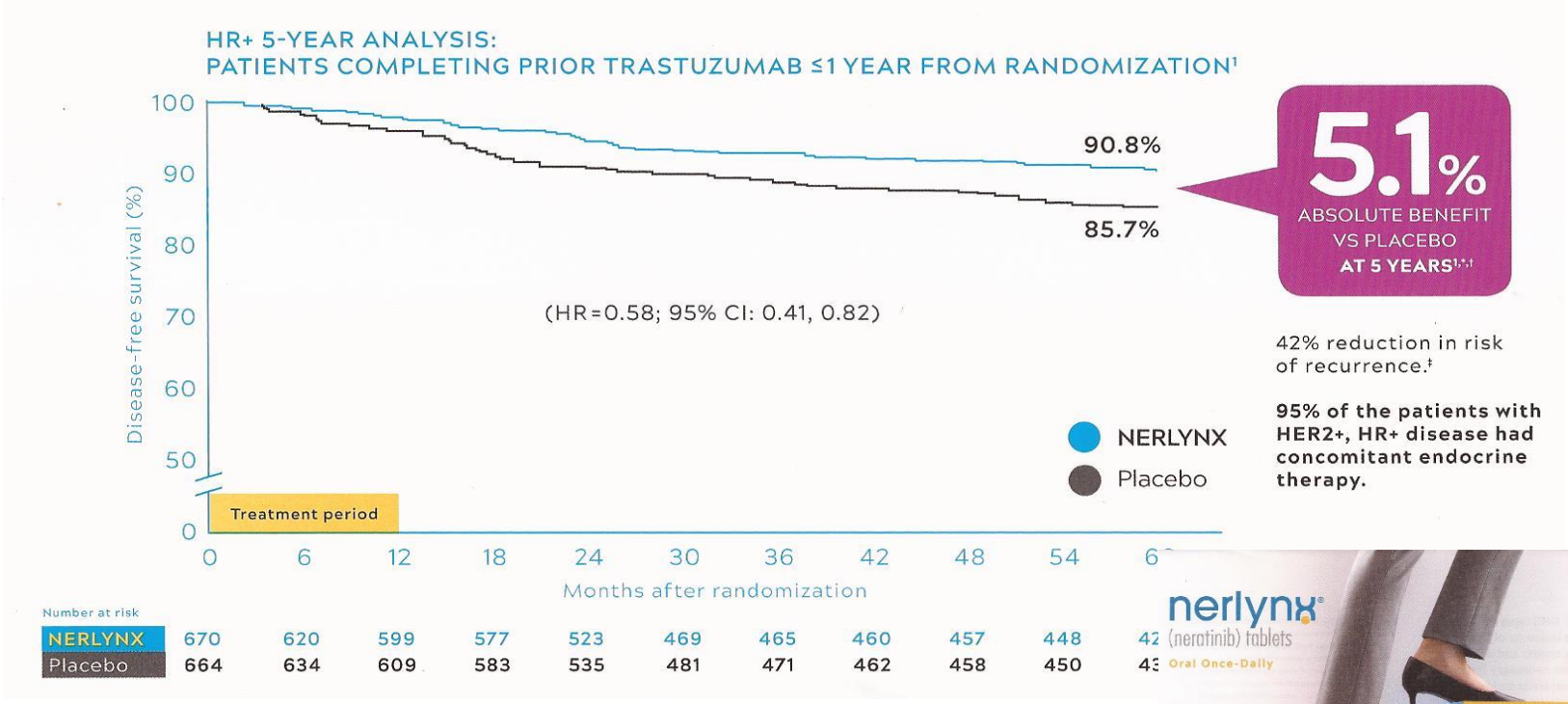
Neratinib / Nerlynx™

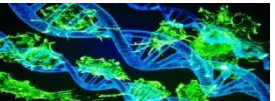
Stichting Oncowijs

- Small Molecule / orale multi-kinase-remmer
- Geneesmiddel / geneesmiddelinteracties met PPI's, H2-receptorantagonisten, sterke of matige CYP3A4-inductoren en -remmers, P-gp-substraten, Grapefruitproducten.
- Doelen: EGFR, HER2, HER4
- Gepersonaliseerd/doelgericht voor patiënten met HER2 overexpressie

Neratinib verbeterde de invasieve ziektevrije overleving significant ten opzichte van de placebo na 5 jaar bij HR + -patiënten

Stichting Oncowijs

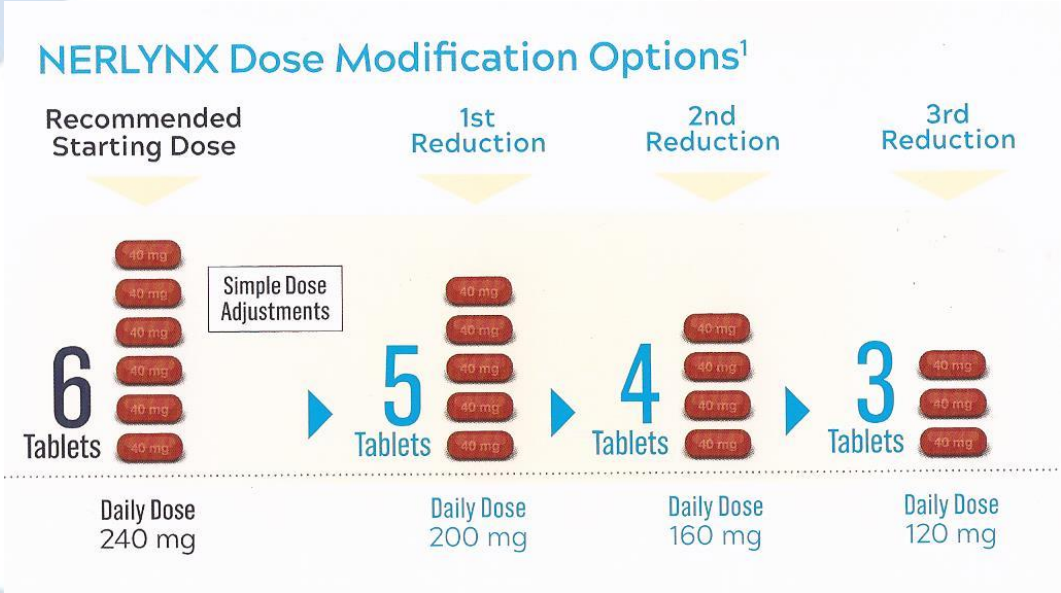


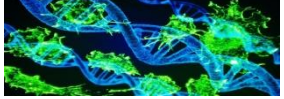


Bijwerkingen Neratinib

Stichting Oncowijs

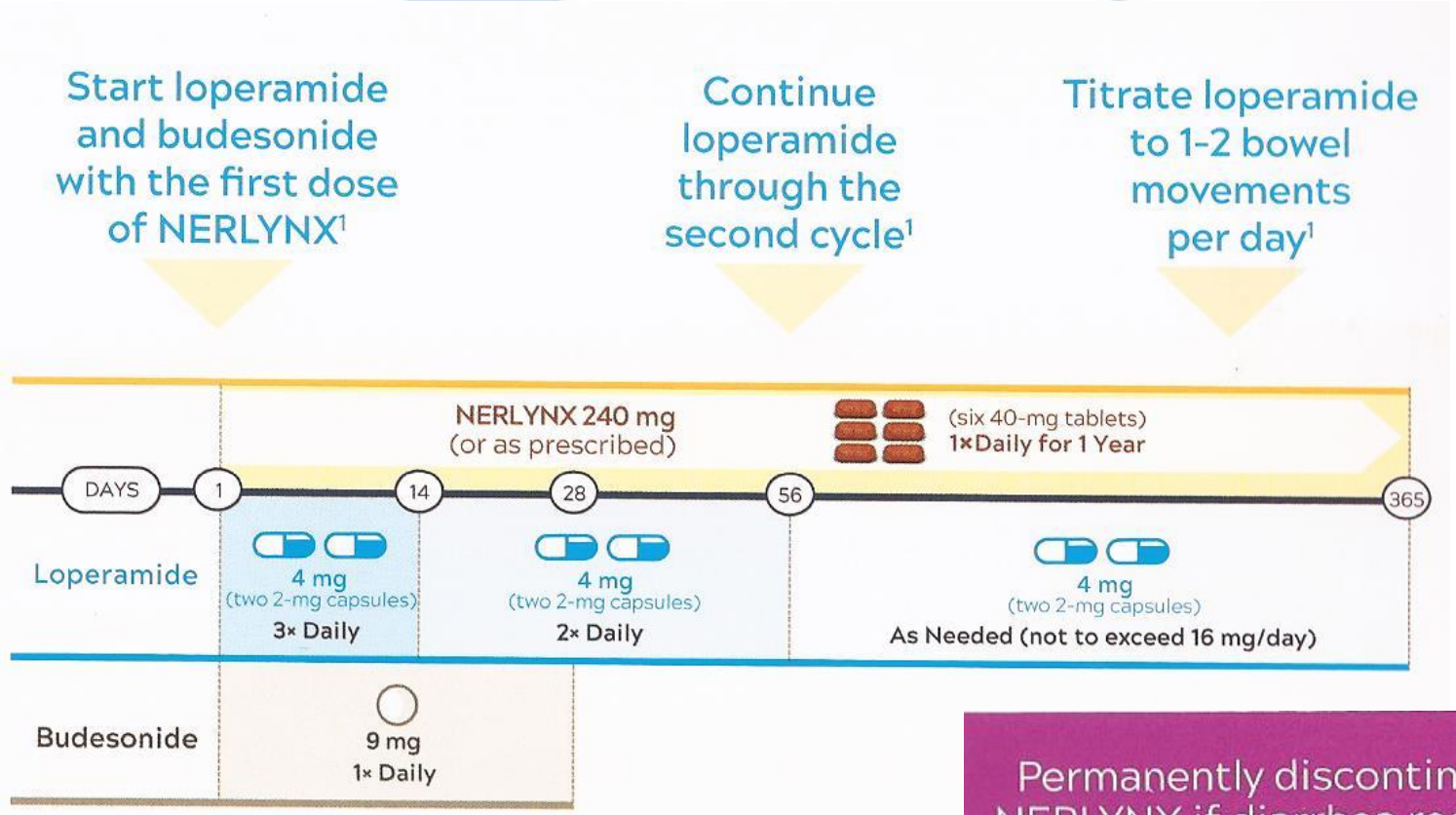
- **Diarree (95 % van de patiënten)**
  - in studies vaak gedurende eerste 2 maanden
  - na 2 maanden meestal minder
  - doorgaan met anti-diarree medicatie
- misselijkheid
- buikpijn
- vermoeidheid
- braken
- huiduitslag
- stomatitis
- verminderde eetlust
- spierspasmen
- nagel / huidproblemen





Stichting Oncowijs

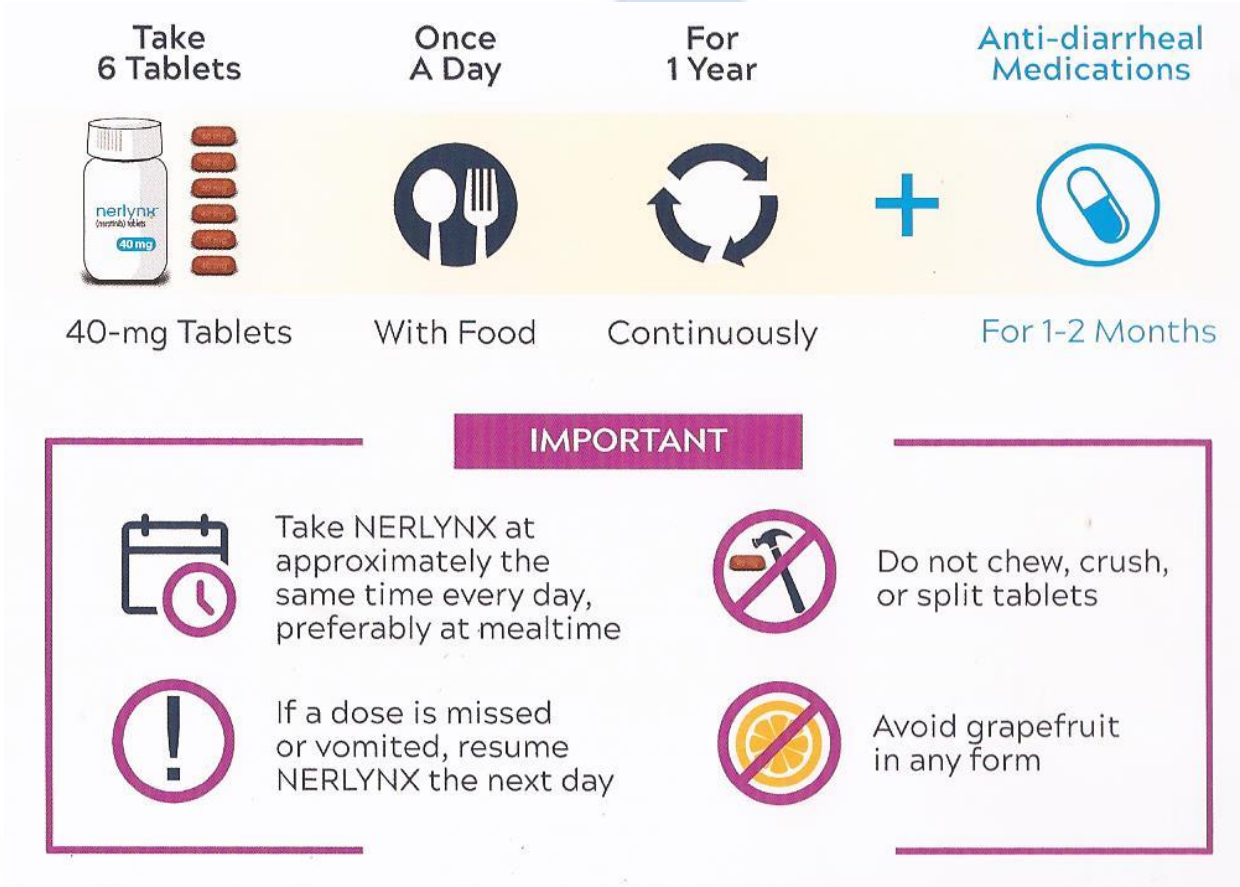
Het is aangetoond dat pro-actief diarree management met loperamide en budesonide de incidentie en ernst van diarree verlaagt



Permanently discontinue NERLYNX if diarrhea recurs to ≥ Grade 2 at 120 mg daily

Neratinib dosering + inname:

De aanbevolen dosis Neratinib is 240 mg per dag, oraal in te nemen als een enkele dosis van 6 tabletten van 40 mg, continu gedurende 1 jaar

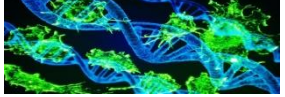


Start anti-diarrheal medications with the first dose of NERLYNX to limit the severity, frequency, and duration of diarrhea[2]

Neratinib / Nerlynx™ Conclusie

Stichting Oncowijs

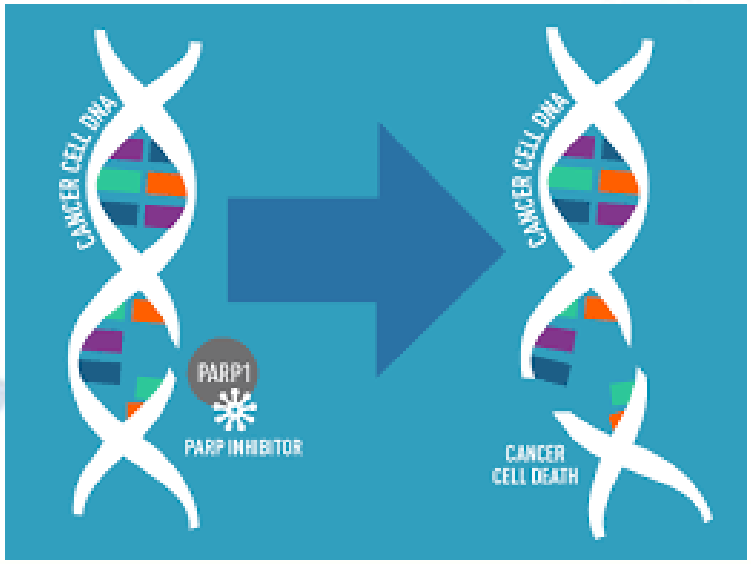
- Verlengen van adjuvante therapie na 1 jaar Herceptin voor de behandeling van HER2 pos. Borstkanker
- Absoluut voordeel van 5,1 % vs placebo na 5 jaar ter voorkomen van terug krijgen van borstkanker
- Meest voorkomende bijwerking is Diarree
- Pro-actief diarree management noodzakelijk in eerste maanden daarna onderhoudsdosering aan te bevelen

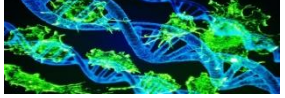


Stichting Oncowijs

Neraparib / Zejula®

Zejula™
niraparib
capsules 100 mg

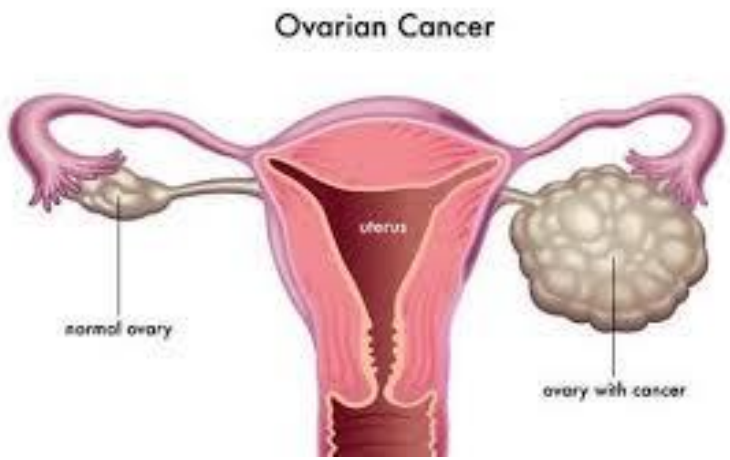


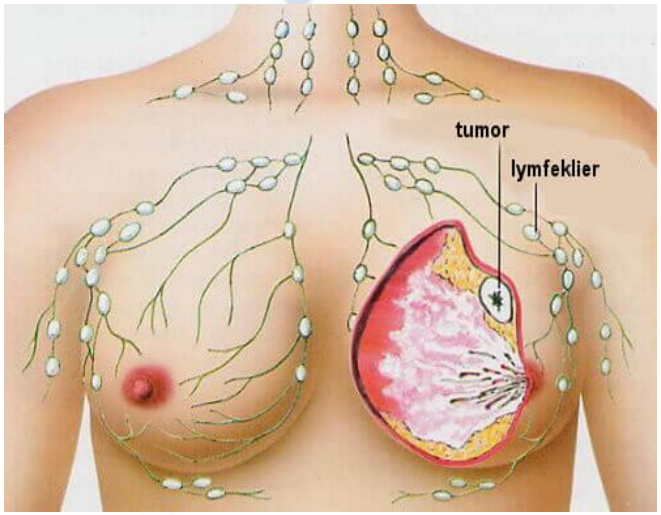


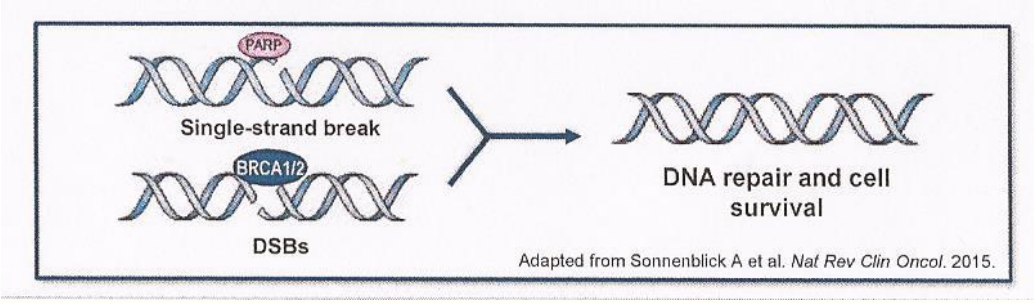
Stichting Oncowijs

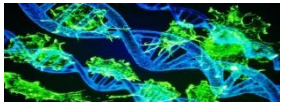
Ovariumkanker / Borstkanker

Een behandeling voor beide ziekten = PARP remmer



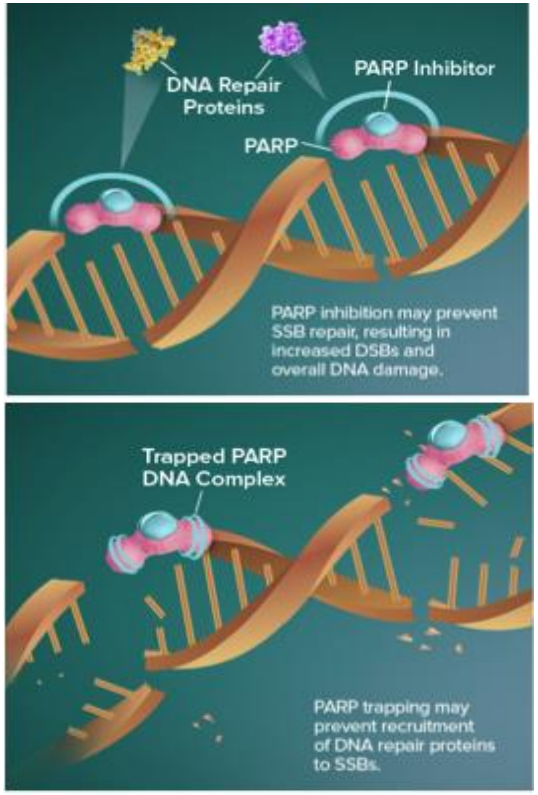




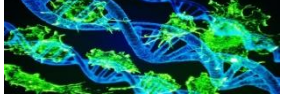


Borst/Ovarium kanker: BRCA-1/-2 Deficiëntie voorspelt de gevoeligheid voor PARP-remmers

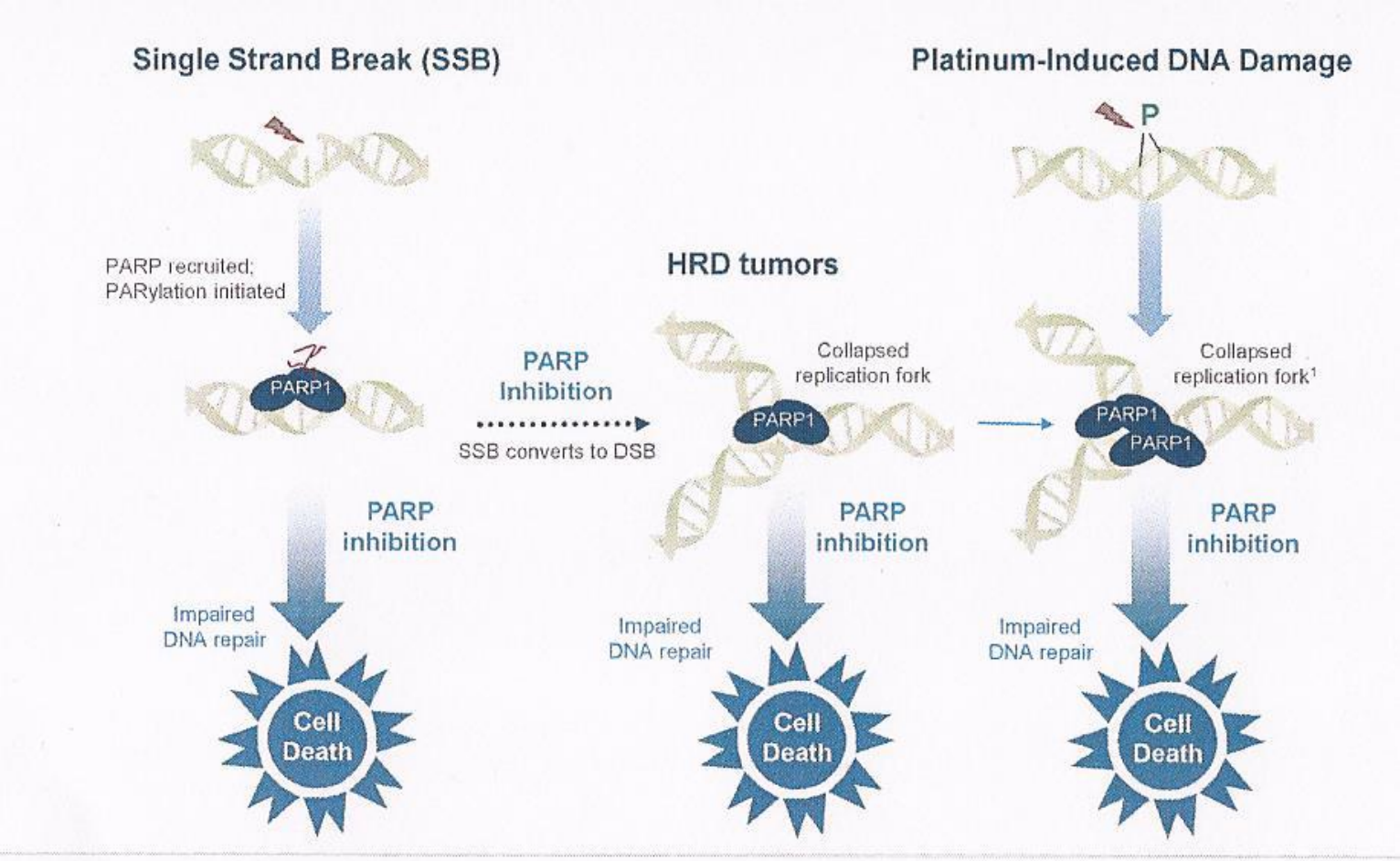
- PARP-remming is dodelijk voor BRCA-deficiënte cellen: kankercellen sterven selectief
- BRCA-1 en BRCA-2 zijn tumor suppressorgenen die betrokken zijn bij DNA-herstel (dubbelstrengs DNA-reparatie pad)
- Mutaties in BRCA-1 / -2 zijn verantwoordelijk voor een erfelijk borst-eierstokkanker-syndroom geassocieerd met een hoog risico op het ontwikkelen van borst- en eierstokkanker.
- PARP-enzym remming en -vangst kunnen selectief DNA-reparatie tekortkomingen zoals BRCA-mutaties als doelwit hebben, leidend tot tumorcel cytotoxiciteit.



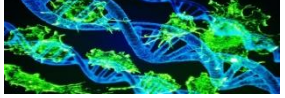
parpinfo.com



Stichting Oncowijs



[1]One of several mechanisms for platinum-induced cell death.
DSB: Double-stranded break; SSB: Single-stranded break
Wang D, Lippard SJ. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:307;



PARP remming in de behandeling van kanker

Stichting Oncowijs

- 4 PARP remmers zijn goedgekeurd voor de behandeling van het ovariumcarcinoom en borstkanker in Europa en de USA

Ovariumcarcinoom

Onderhouds behandeling

Olaparib | Niraparib | Rucaparib

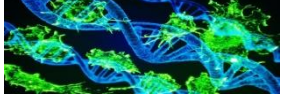
Behandeling

Olaparib | Rucaparib

Borstkanker

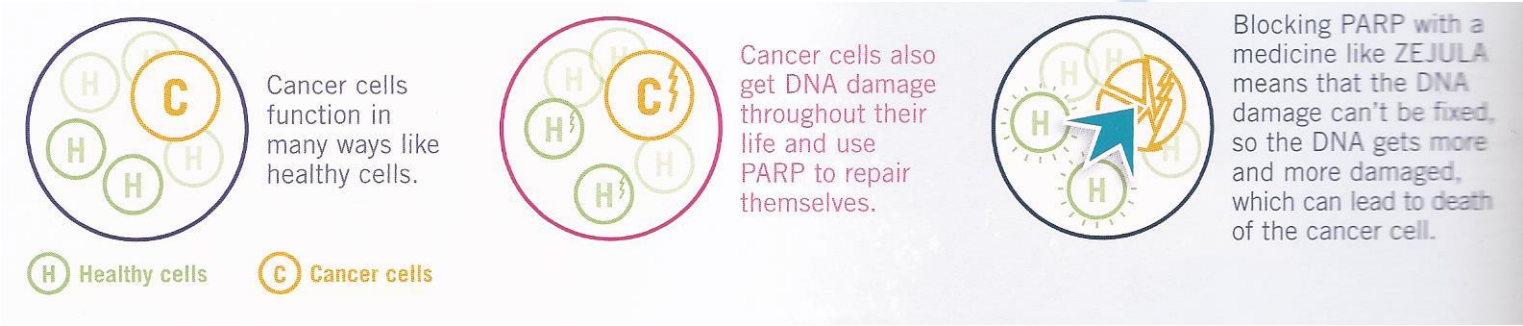
Behandeling

Olaparib | Talazoparib



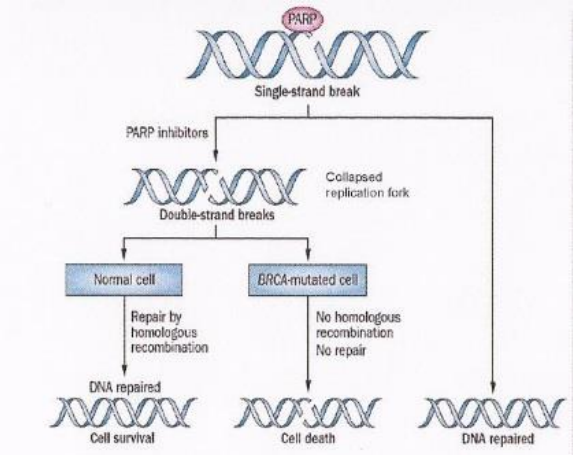
Niraparib / Zejula®

Niraparib is geregistreerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling bij volwassenen met een platinagevoelig recidief hooggradig sereus ovarium, tuba, of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiele respons vertoont op chemotherapie die platina bevat

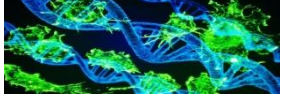


Werking Niraparib/Zejula®

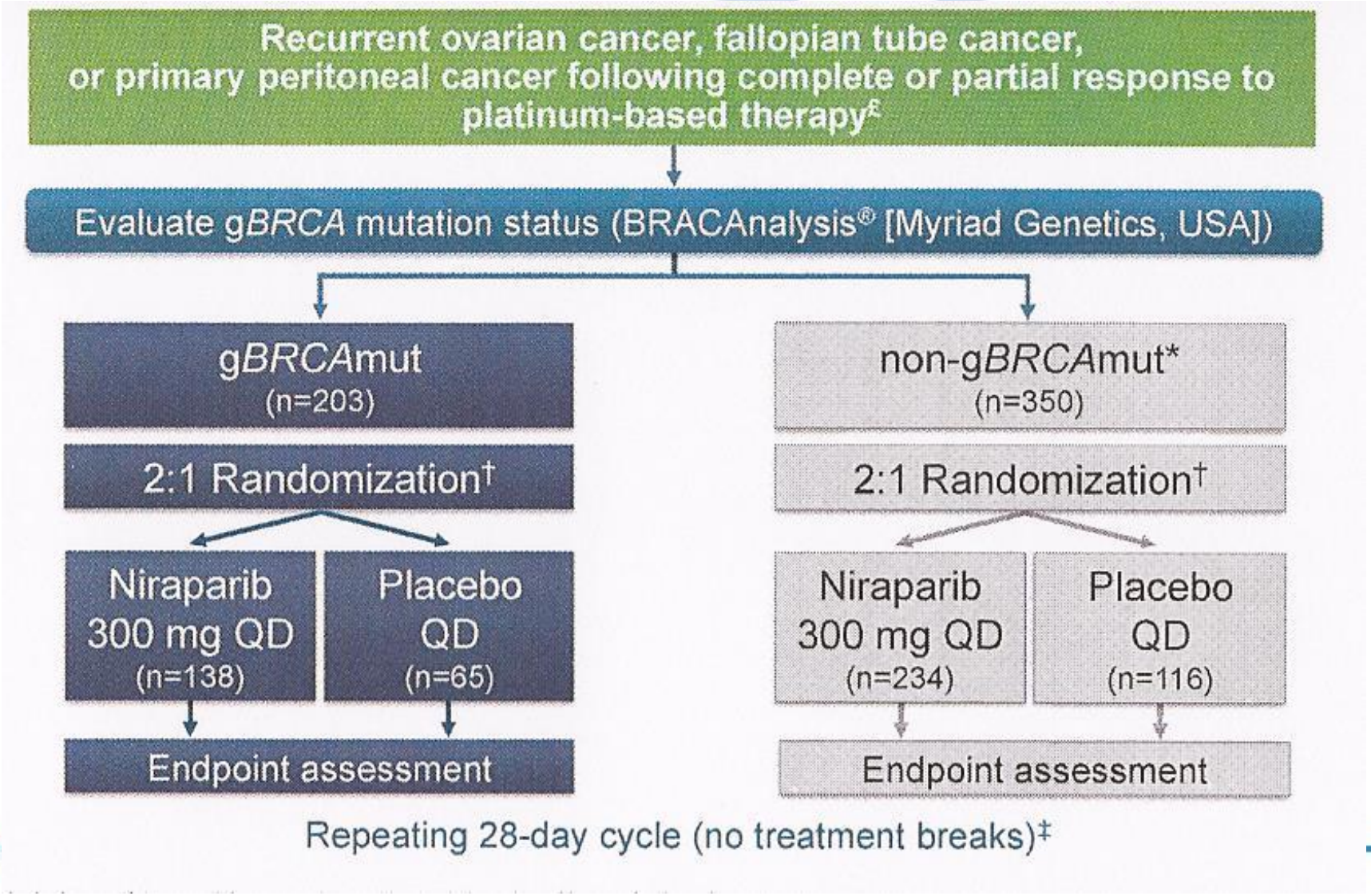
- De werkzame stof in niraparib, blokkeert de werking van de enzymen PARP-1 en PARP-2, die helpen om beschadigd DNA in cellen te herstellen wanneer de cellen zich delen om nieuwe cellen te maken.
- Doordat PARP-enzymen worden geblokkeerd, kan het beschadigde DNA in kankercellen niet worden hersteld, met als gevolg dat de kankercellen afsterven.

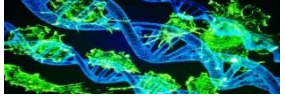


HRR pathway deficiency sensitizes cancer cells to PARP inhibition



Stichting Oncowijs



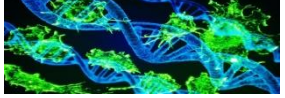


Stichting Oncowijs

372 women took ZEJULA

37%
had an inherited *BRCA* mutation†

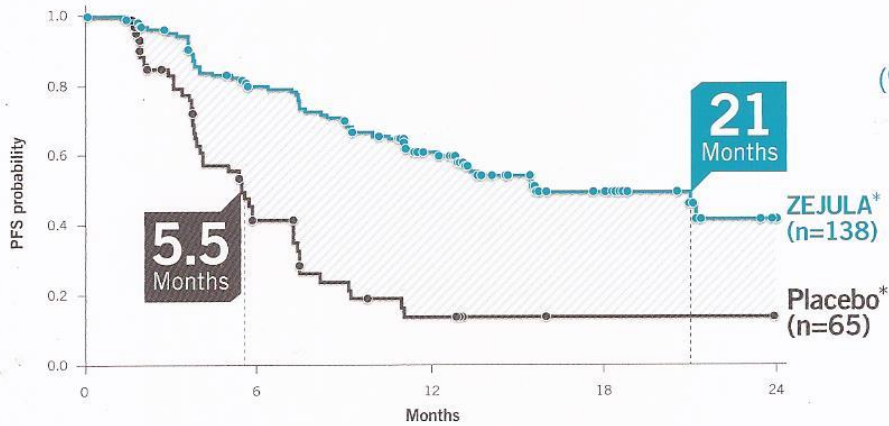
63%
did not have an inherited *BRCA* mutation‡



Stichting Oncowijs

Effectiviteit Niraparib/Zejula®

PFS in the g*BRCA*mut cohort[1-3]



HR=0.26;
(95% CI, 0.17-0.41, *P*<0.0001)

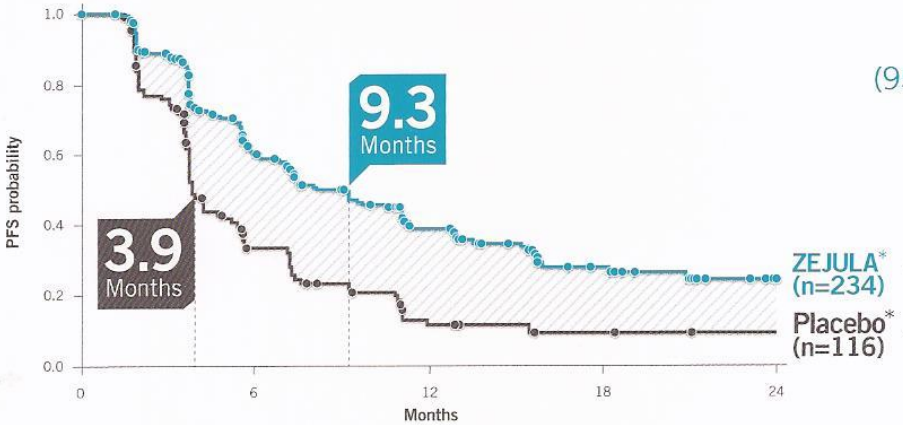
Estimated long-term PFS of 24 months:

42% with ZEJULA

16% with Placebo

74% Reduction in risk of progression or death

PFS in the non-g*BRCA*mut cohort[1-3]



HR=0.45;
(95% CI, 0.34-0.61, *P*<0.0001)

Estimated long-term PFS of 24 months:

27% with ZEJULA

12% with Placebo

55% Reduction in risk of progression or death

Number at risk

› *BRCA*wt tumors are historically difficult to treat

Bijwerkingen Niraparib

Stichting Oncowijs

Event — n (%)	Any Grade		Grade 3 or 4*	
	Niraparib (n=367)	Placebo (n=179)	Niraparib (n=367)	Placebo (n=179)
Nausea	270 (73.6)	63 (35.2)	11 (3.0)	2 (1.1)
Thrombocytopenia[a]	225 (61.3)	10 (5.6)	124 (33.8)	1 (0.6)
Fatigue[b]	218 (59.4)	74 (41.3)	30 (8.2)	1 (0.6)
Anemia[c]	184 (50.1)	12 (6.7)	93 (25.3)	0
Constipation	146 (39.8)	36 (20.1)	2 (0.5)	1 (0.6)
Vomiting	126 (34.3)	29 (16.2)	7 (1.9)	1 (0.6)
Neutropenia[d]	111 (30.2)	11 (6.1)	72 (19.6)	3 (1.7)
Headache	95 (25.9)	17 (9.5)	1 (0.3)	0
Decreased appetite	93 (25.3)	26 (14.5)	1 (0.3)	1 (0.6)
Insomnia	89 (24.3)	13 (7.3)	1 (0.3)	0
Abdominal pain	83 (22.6)	53 (29.6)	4 (1.1	3 (1.7)
Dyspnea	71 (19.3)	15 (8.4)	4 (1.1)	2 (1.1)
Hypertension	71 (19.3)	8 (4.5)	30 (8.2)	4 (2.2)
Diarrhea	70 (19.1)	37 (20.7)	1 (0.3)	2 (1.1)
Dizziness	61 (16.6)	13 (7.3)	0	0
Cough	55 (15.0)	8 (4.5)	0	0
Back pain	49 (13.4)	21 (11.7)	2 (0.5)	0
Arthralgia	43 (11.7)	22 (12.3)	1 (0.3)	0
Dyspepsia	42 (11.4)	17 (9.5)	0	0
Nasopharyngitis	41 (11.2)	13 (7.3)	0	0
Urinary tract infection	38 (10.4)	11 (6.1)	3 (0.8)	2 (1.1)
Palpitations	38 (10.4)	3 (1.7)	0	0
Dysgeusia	37 (10.1)	7 (3.9)	0	0
Myalgia	30 (8.2)	18 (10.1)	1 (0.3)	0
Abdominal distension	28 (7.6)	22 (12.3)	0	1 (0.6)

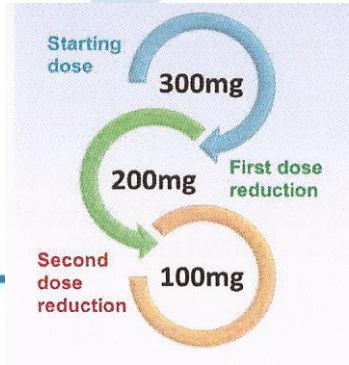
*No grade 5 events were observed in either treatment arm. [a]Thrombocytopenia includes reports of thrombocytopenia and decreased platelet count; [b]fatigue includes reports of fatigue, asthenia, malaise, and lethargy; [c]anemia includes reports of anemia and decreased hemoglobin counts; [d]neutropenia includes reports of neutropenia, decreased neutrophil count, and febrile neutropenia.

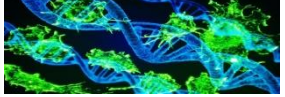
Mirza MR et al. *N Engl J Med*. 2016;375:2154-2164.

Dosering en inname

Stichting Oncowijs

- Niraparib is verkrijgbaar in de vorm van capsules (100 mg) die via de mond moeten worden ingenomen.
- De dosering is 3 capsules per dag, die elke dag op hetzelfde tijdstip tegelijk worden ingenomen.
- De capsules in hun geheel (zonder kauwen of openmaken) met water innemen. In verband met de kans op misselijkheid is het beste tijdstip van innemen vlak vóór het naar bed gaan.
- De behandeling dient te worden voortgezet tot de ziekte verergert (progressie). Bij patiënten die bijwerkingen ondervinden kan de behandeling worden onderbroken en kan de dosis worden verlaagd.





Stichting Oncowijs

PARP remming in de behandeling van kanker

- 4 PARP remmers zijn goedgekeurd voor de behandeling van het ovariumcarcinoom en borstkanker in Europa en de USA

Ovariumcarcinoom

Onderhouds behandeling

Olaparib | Niraparib | Rucaparib

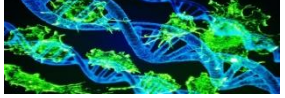
Behandeling

Olaparib | Rucaparib

Borstkanker

Behandeling

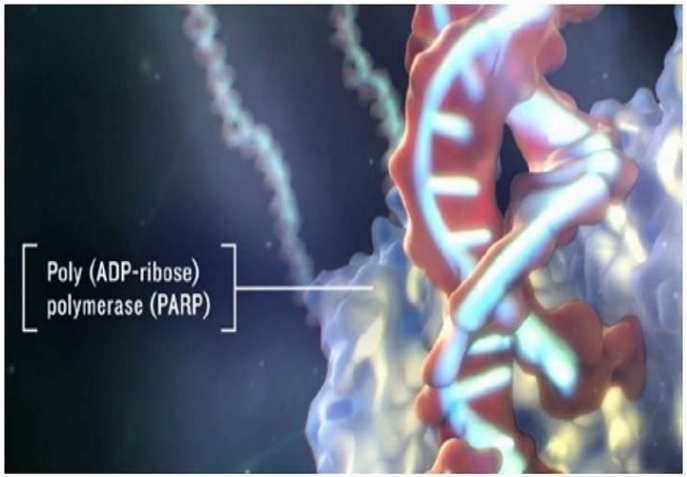
Olaparib | Talazoparib



Talazoparib / Talzenna®
bij de behandeling van gemetastaseerd borstkanker

Stichting Oncowijs

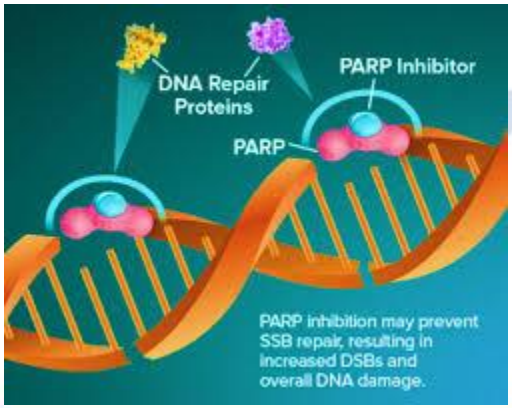
TALZENNA™
talazoparib 1 mg capsules

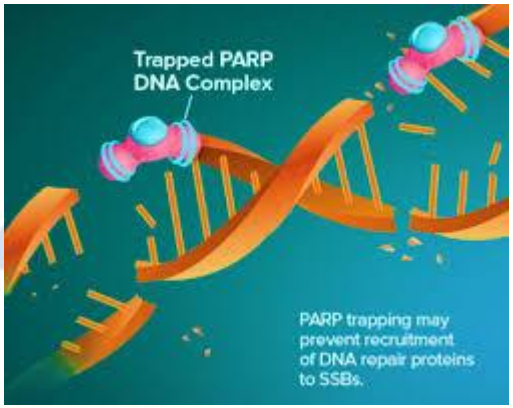


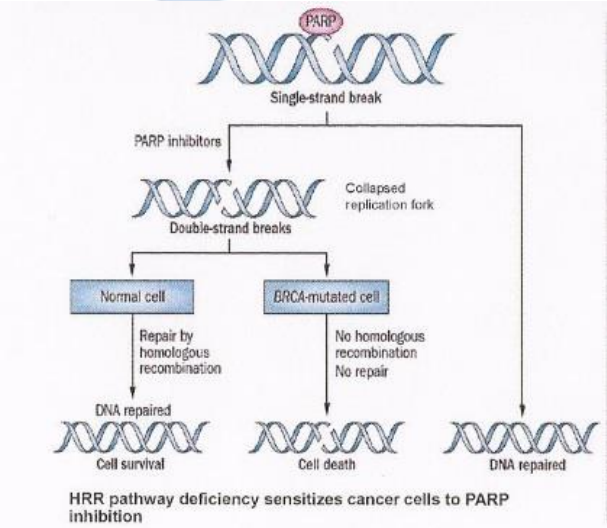
Talazoparib / Talzenna®

Stichting Oncowijs

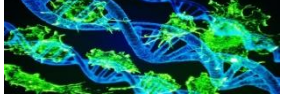
- Behandeling van volwassen patiënten met het kiemgevoeligheidsgen voor de borst (gBRCA) + (HER2) -negatief lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker
- Talazoparib is een kinaseremmer van PARP enzymen, waaronder PARP1 en PARP2, welke een rol spelen in DNA herstel[2]



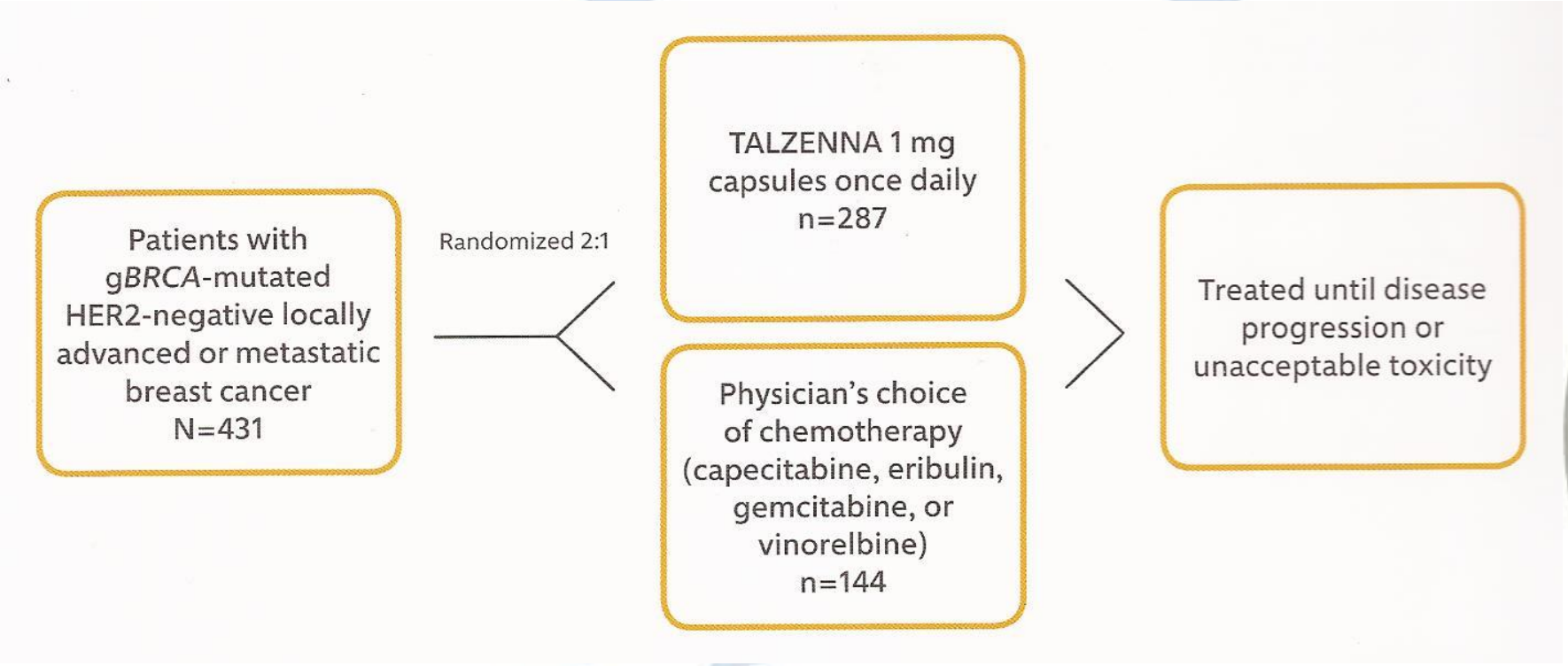




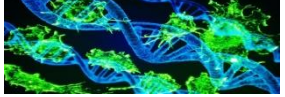
2. Talzenna prescribing info. NY:Pfizer inc. 2018



Embraca: fase 3, open label, gerandomiseerde, parralel, 2 armige multicenter studie

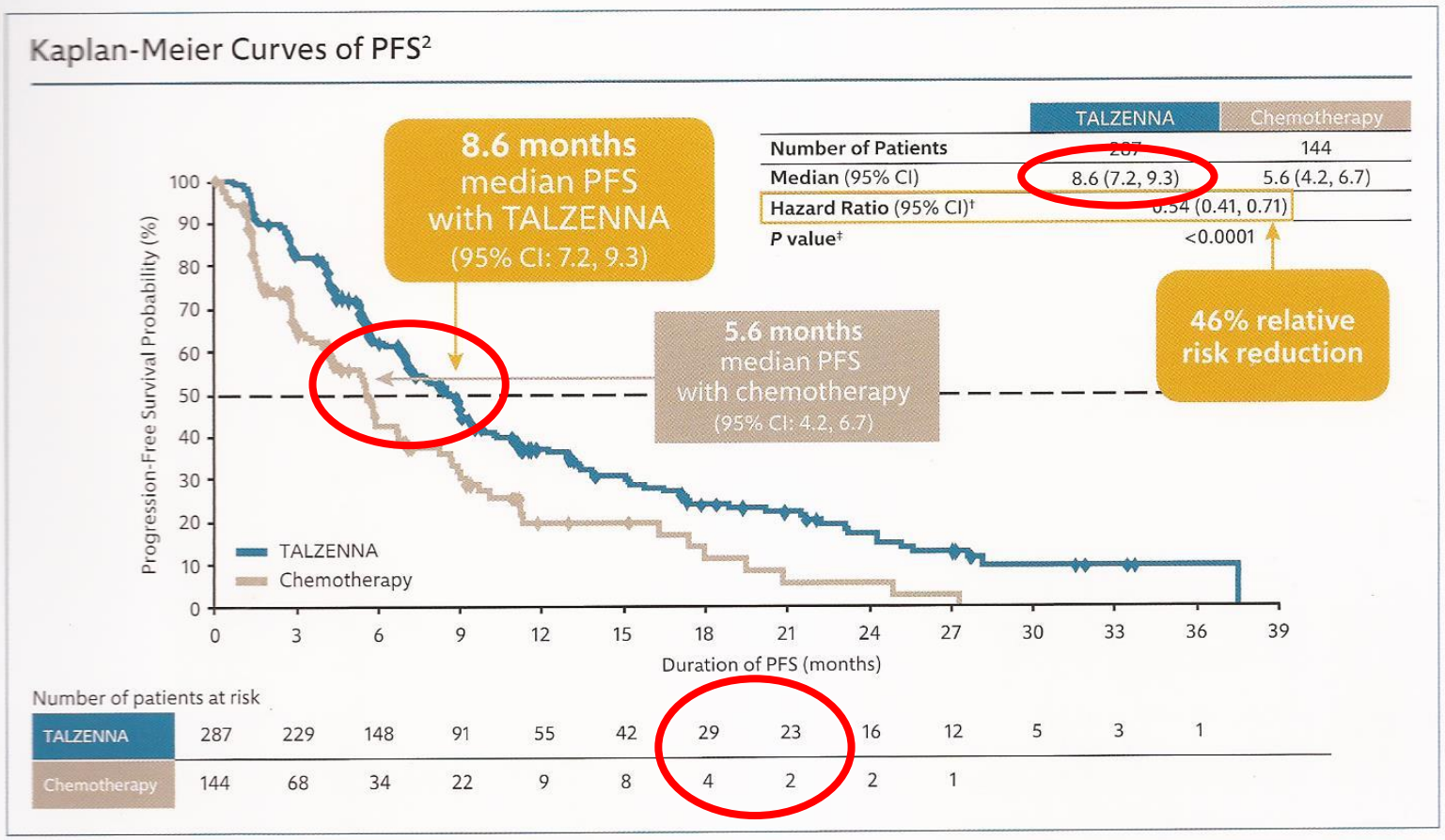


Embraca study (N=321; 2:1 randomization)



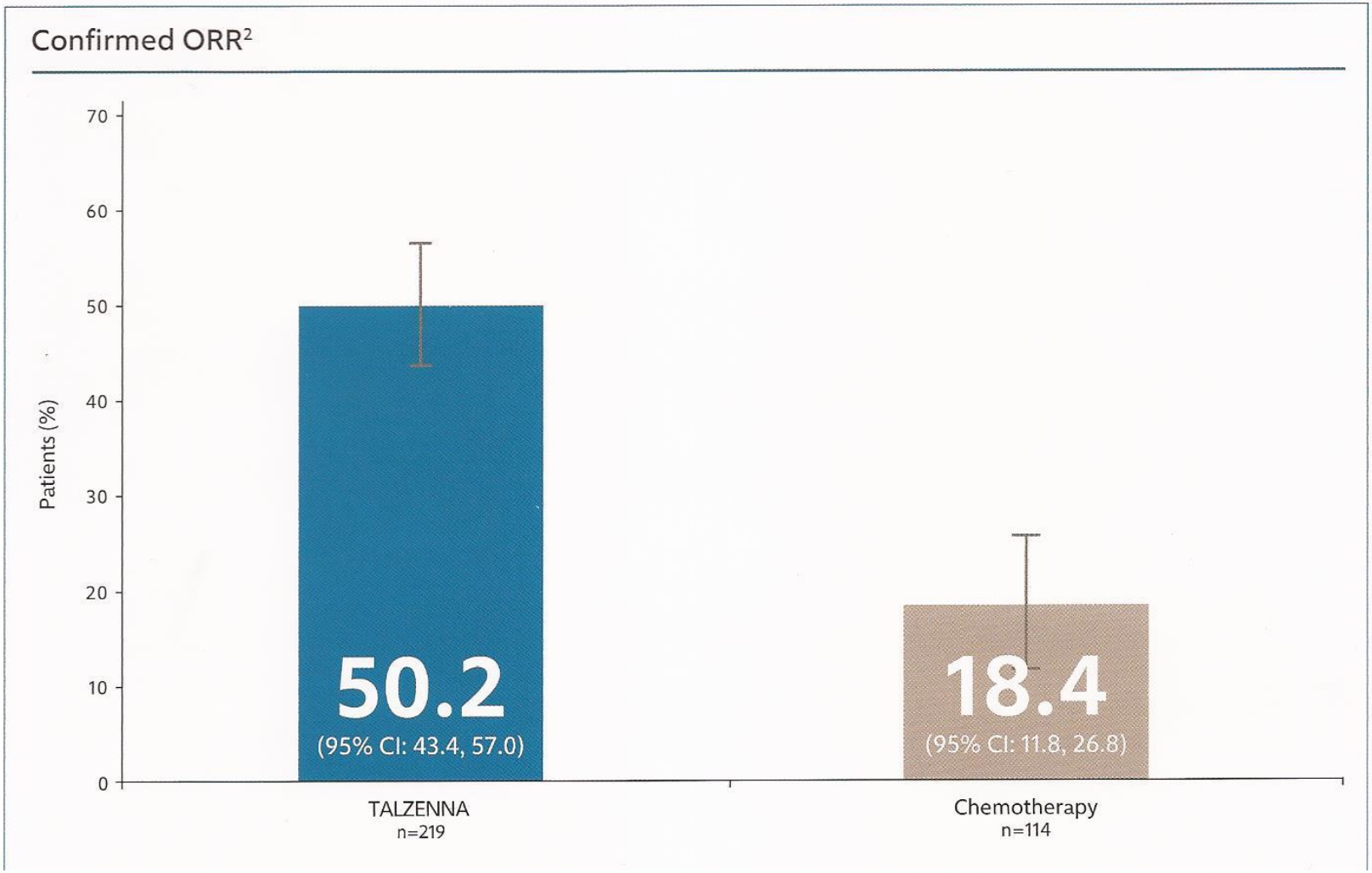
Stichting Oncowijs

Statistisch significant voordeel in PFS voor talazoparib vs chemotherapie

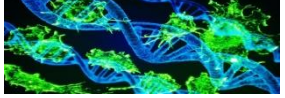


Embraca study

Overal Response Rate



Embraca study

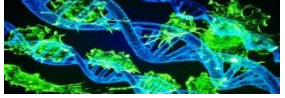


Bijwerkingen

Stichting Oncowijs

Adverse Reactions	TALZENNA n=286 (%)			Chemotherapy n=126 (%)		
	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4	Grades 1-4	Grade 3	Grade 4
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia†	53	38	1	18	4	1
Neutropenia‡	35	18	3	43	20	16
Thrombocytopenia§	27	11	4	7	2	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	21	<1	0	22	1	0
Nervous system disorders						
Headache	33	2	0	22	1	0
Gastrointestinal disorders						
Nausea	49	<1	0	47	2	0
Vomiting	25	2	0	23	2	0
Diarrhea	22	1	0	26	6	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia‖	25	0	0	28	0	0
General disorders and administration site conditions						
Fatigue¶	62	3	0	50	5	0

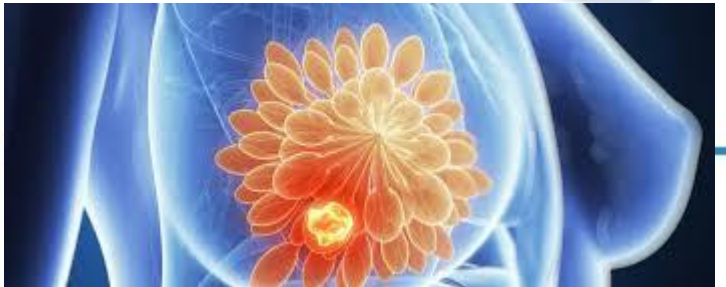
Embraca study, 2018

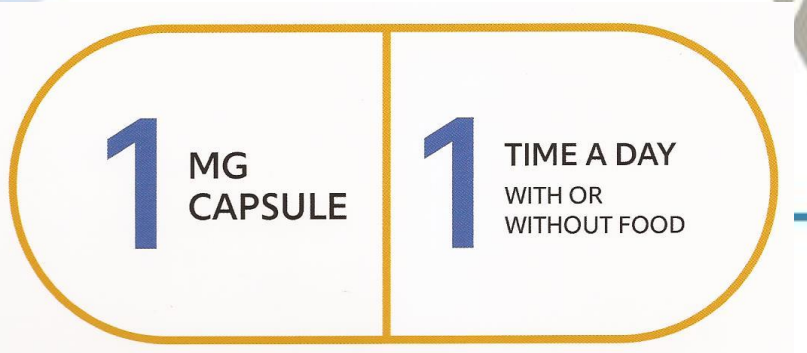


Dosering en inname

Stichting Oncowijs

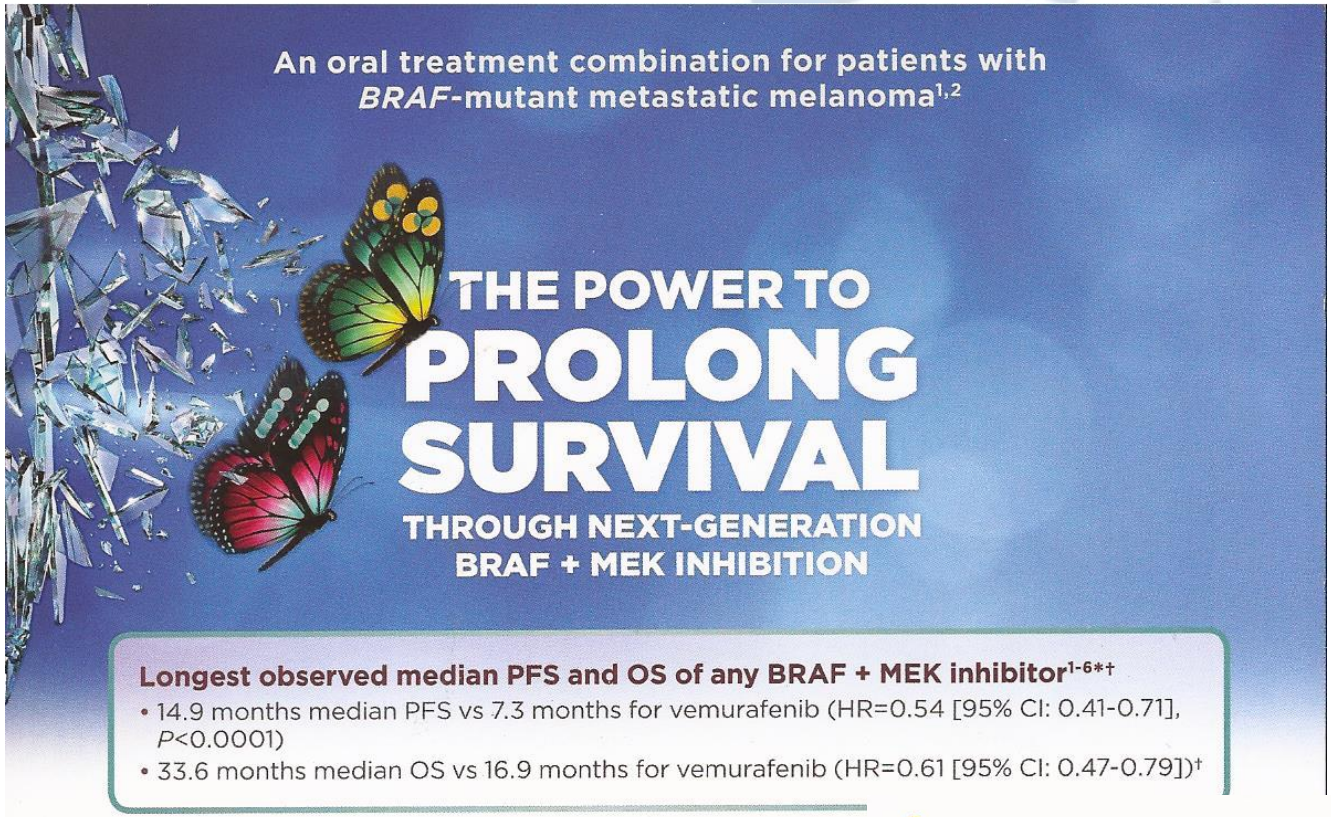
- De aanbevolen startdosis van talazoparib is 1 x daags 1 mg oraal met of zonder voedsel
- Er is een 0,25 mg capsule ter beschikking in geval van dosis reductie
- Capsules moeten in geheel worden ingenomen en mogen niet geopend of opgelost worden
- Patiënten moeten/kunnen behandeld worden tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit
- Als de patiënt braakt of een dosis mist moet er niet een additionele dosis worden ingenomen. De volgende voorgeschreven dosis moet dan worden ingenomen op de normale tijd



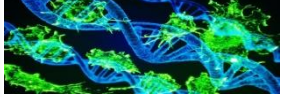


Encorafenib + Binimetinib

Braftovi® + Mektovi®

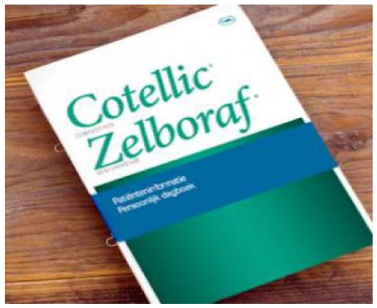


BRAFTOVI™ (encorafenib) capsules + MEKTOVI® (binimetinib) tablets



Stichting Oncowijs

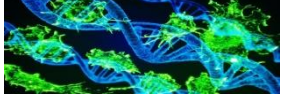
Behandeling van patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E of V600K-mutatie



COTELLIC® (cobimetinib) 20 mg tablets | ZELBORAF® (vemurafenib) 240 mg tablets

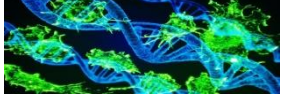
DUAL INHIBITION. REAL IMPACT.

Tafinlar® (dabrafenib) 50 mg, 75 mg capsules + Mekinist® (trametinib) 0.5 mg, 2 mg tablets



Encorafenib + Binimetinib
Braftovi® + Mektovi®

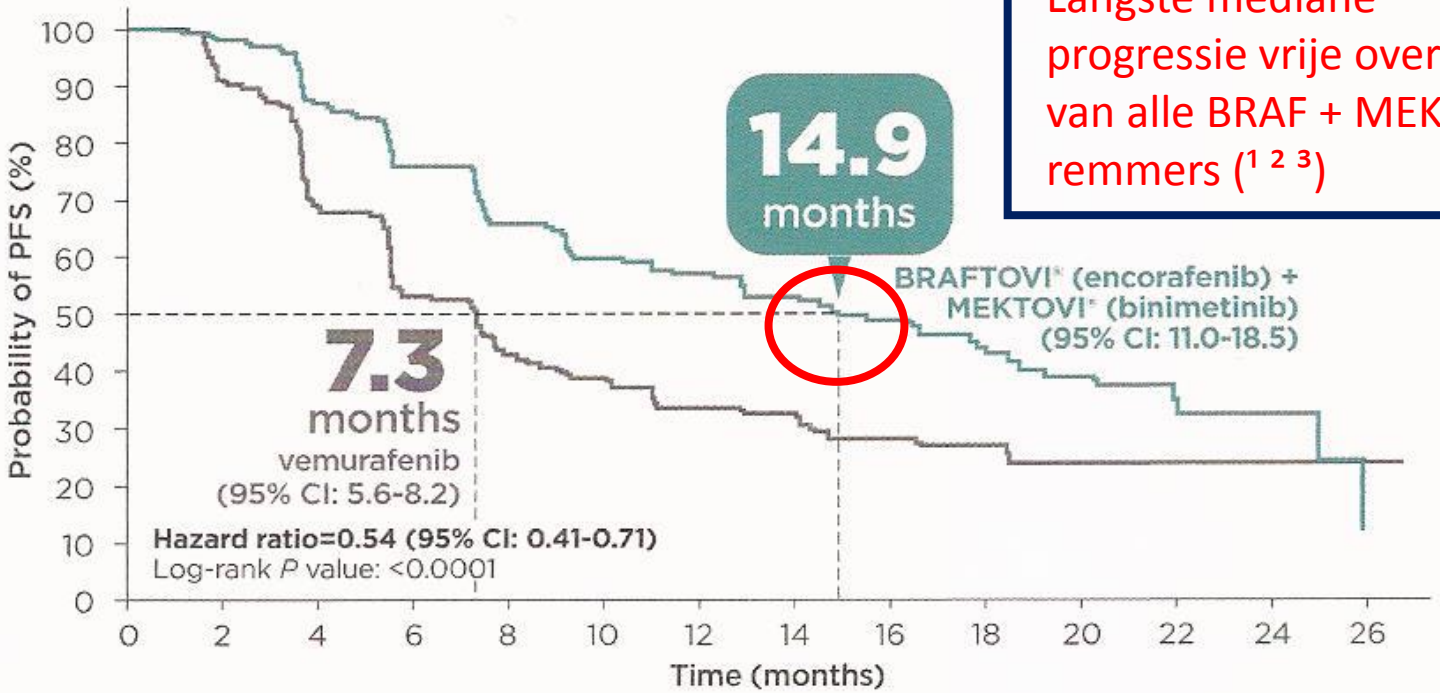
- Encorafenib en Binimetinib zijn kinase-inhibitoren die geïndiceerd zijn in combinatie voor gebruik in de behandeling van patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E of V600K-mutatie zoals gedetecteerd door een door de “FDA goedgekeurde test
- Een orale behandelcombinatie voor patiënten met BRAF-gemuteerd gemetastaseerd melanoom



Stichting Oncowijs

Resultaat uit Columbus studie met combinatie Encorafenib + Binimetinib([1 2 3])

Langste mediane progressie vrije overleving van alle BRAF + MEK remmers ([1 2 3])

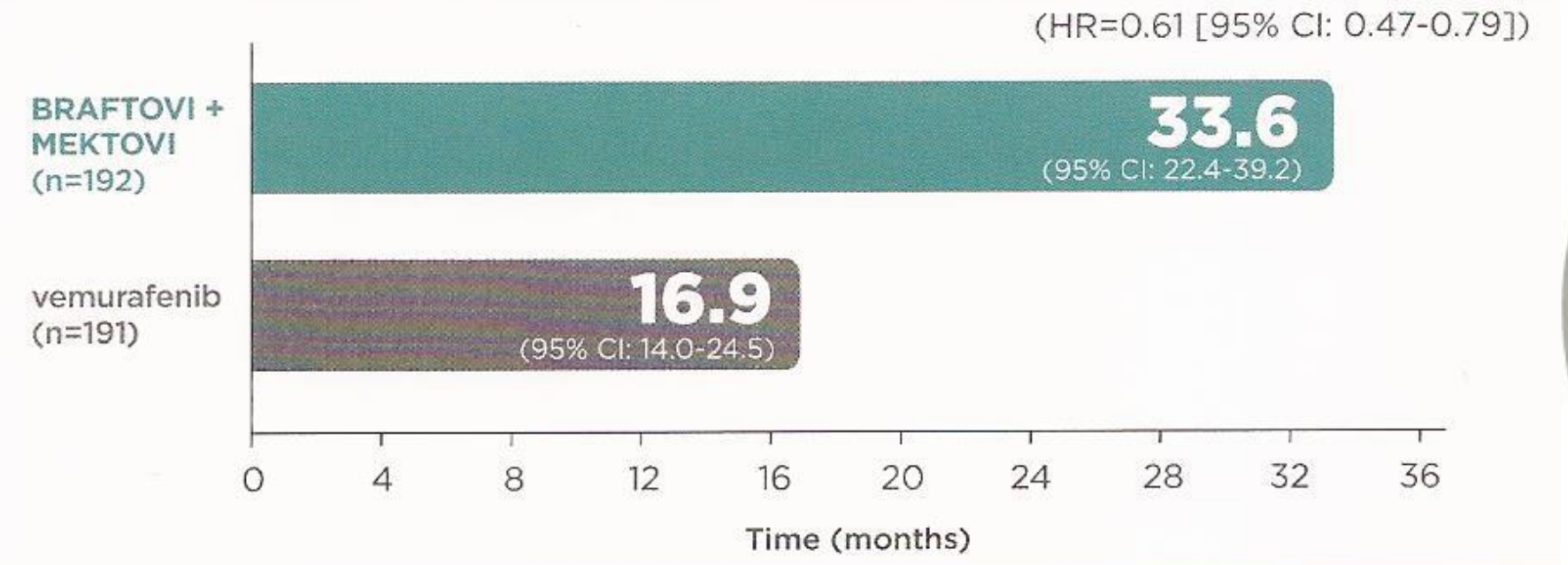


Patients at risk														
BRAFTOVI + MEKTOVI	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

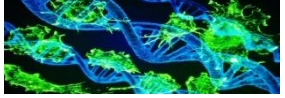
1. Long GV, Stroyakovski D, Gogas HJ et al, Lancet 2015;386(99992):444-451
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al, N Engl JMed. 2015;372(1):30-39
3. Ascerto PA, McArthus GA, Dreno B et al, Lancet Oncology 2016;17(9):1248-1260

Resultaat uit de Columbus studie met combinatie Encorafenib + Binimetinib([1 2 3])

- **De eerste BRAF + MEK remmers die een overal survival aantoont van 33,6 maanden**



1. Long GV, Stroyakovski D, Gogas HJ et al, Lancet 2015;386(99992):444-451
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al, N Engl JMed. 2015;372(1):30-39
3. Ascerto PA, McArthus GA, Dreno B et al, Lancet Oncology 2016;17(9):1248-1260



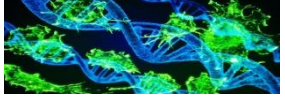
Bijwerkingen

Stichting Oncowijs

Adverse reactions occurring in ≥10% of patients (all grades)*				
Trial arm	BRAFTOVI 450 mg + MEKTOVI 45 mg n=192		vemurafenib n=186	
Severity of AR	All grades	Grades 3/4†	All grades	Grades 3/4†
General disorders and administration site conditions				
Fatigue‡	43%	3%	46%	6%
Pyrexia‡	18%	4%	30%	0%
Peripheral edema‡	13%	1%	15%	1%
Gastrointestinal disorders				
Nausea	41%	2%	34%	2%
Diarrhea	36%	3%	34%	2%
Vomiting‡	30%	2%	16%	1%
Abdominal pain‡	28%	4%	16%	1%
Constipation‡	22%	0%	6%	1%
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia‡	26%	1%	46%	6%
Myopathy‡	23%	0%	22%	1%
Pain in extremity	11%	1%	13%	1%
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Hyperkeratosis‡	23%	1%	49%	1%
Rash‡	22%	1%	53%	13%
Dry skin‡	16%	0%	26%	0%
Alopecia‡	14%	0%	38%	0%
Pruritus‡	13%	1%	21%	1%
Nervous system disorders				
Headache‡	22%	2%	20%	1%
Dizziness‡	15%	3%	4%	0%
Peripheral neuropathy‡	12%	1%	13%	2%
Visual disorders				
Visual impairment‡	20%	0%	4%	0%
Serous retinopathy/RPED‡	20%	3%	2%	0%
Vascular disorders				
Hemorrhage‡	19%	3%	9%	2%
Hypertension‡	11%	6%	11%	3%

Probleem uit de praktijk bij Cobimetinib/Trametinib = Koorts!

Columbus studie



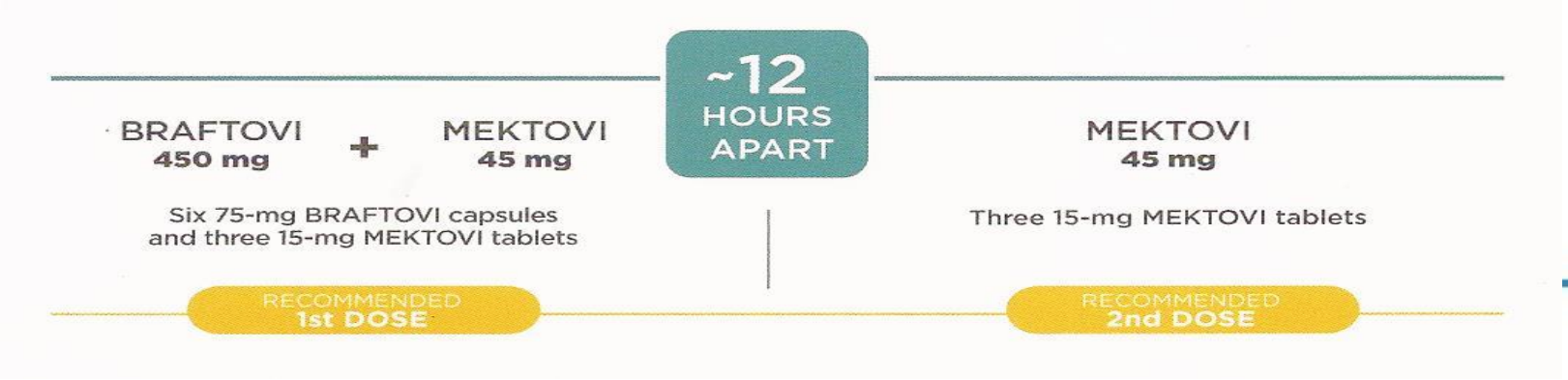
Stichting Oncowijs

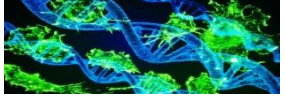
Dosering en inname van combinatie behandeling Encorafenib + Binimetinib

- **Ochtend:** 450 mg Encorafenib (6 caps à 75 mg) + 45 mg Binimetinib (3 tabl à 15 mg)

  ± 12 uur na inname van ochtend dosis

- **Avond:** 45 mg Binimetinib (3 tabl à 15 mg)
- Innemen met of zonder voedsel
- Vermijd combinatie met CYP3A4 remmers





Conclusie

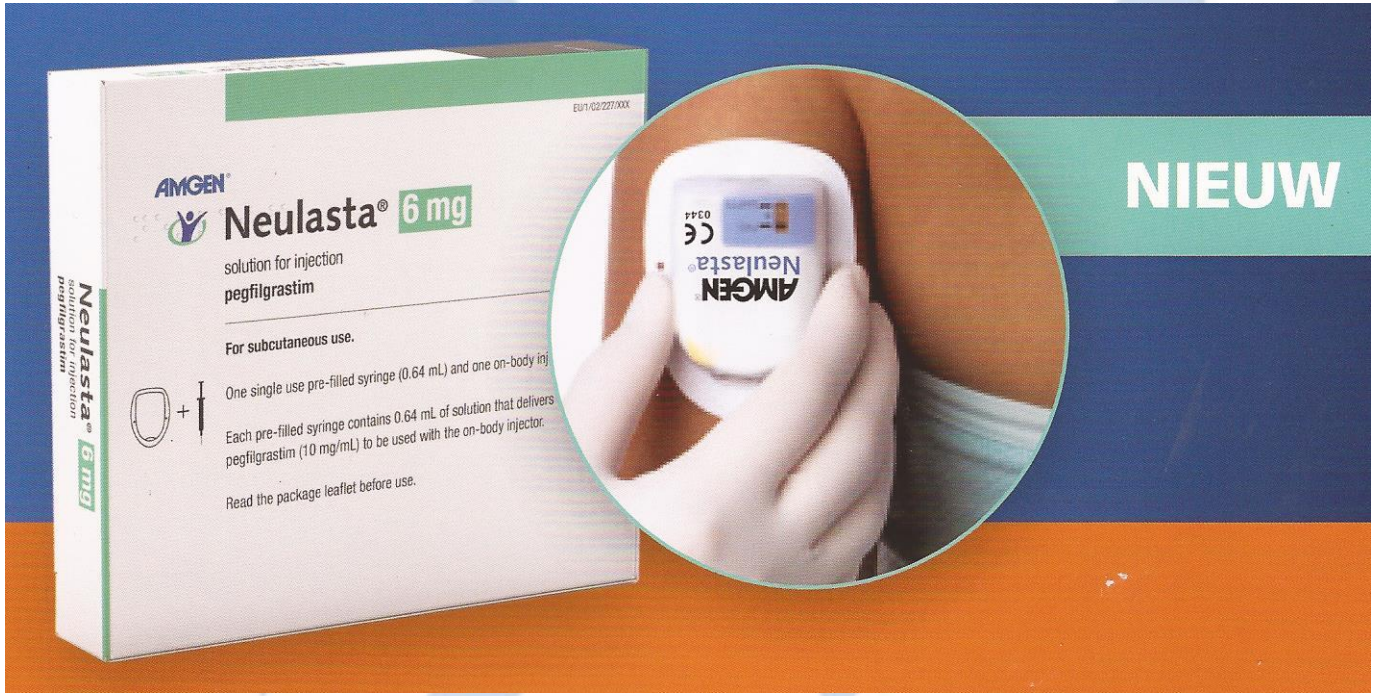
Stichting Oncowijs

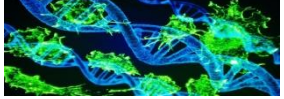
- Een orale behandelcombinatie voor patiënten met BRAF-gemuteerd gemetastaseerd melanoom
- Langst waargenomen mediane progressieve vrije overleving van alle BRAF + MEK remmers bij gemetastaseerd melanoom 14.9 maanden vs 7.3 maanden en overal survival 33.6 maanden vs 16.9 maanden
- De behandeling met Encorafenib in combinatie met Binimetinib moet vervolgd worden tot aan ziekte progressie of onacceptabele toxiciteit

BRAFTOVI™ (encorafenib) capsules + MEKTOVI® (binimetinib) tablets

Stichting Oncowijs

Pegfilgrastim / Neulasta® Onpro®



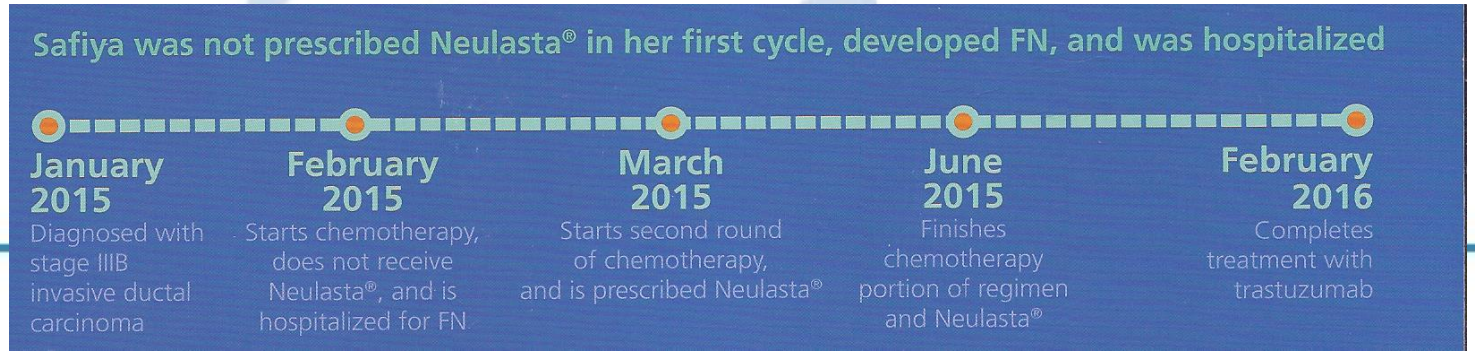


Stichting Oncowijs

Pegfilgrastim / Neulasta® Onpro®

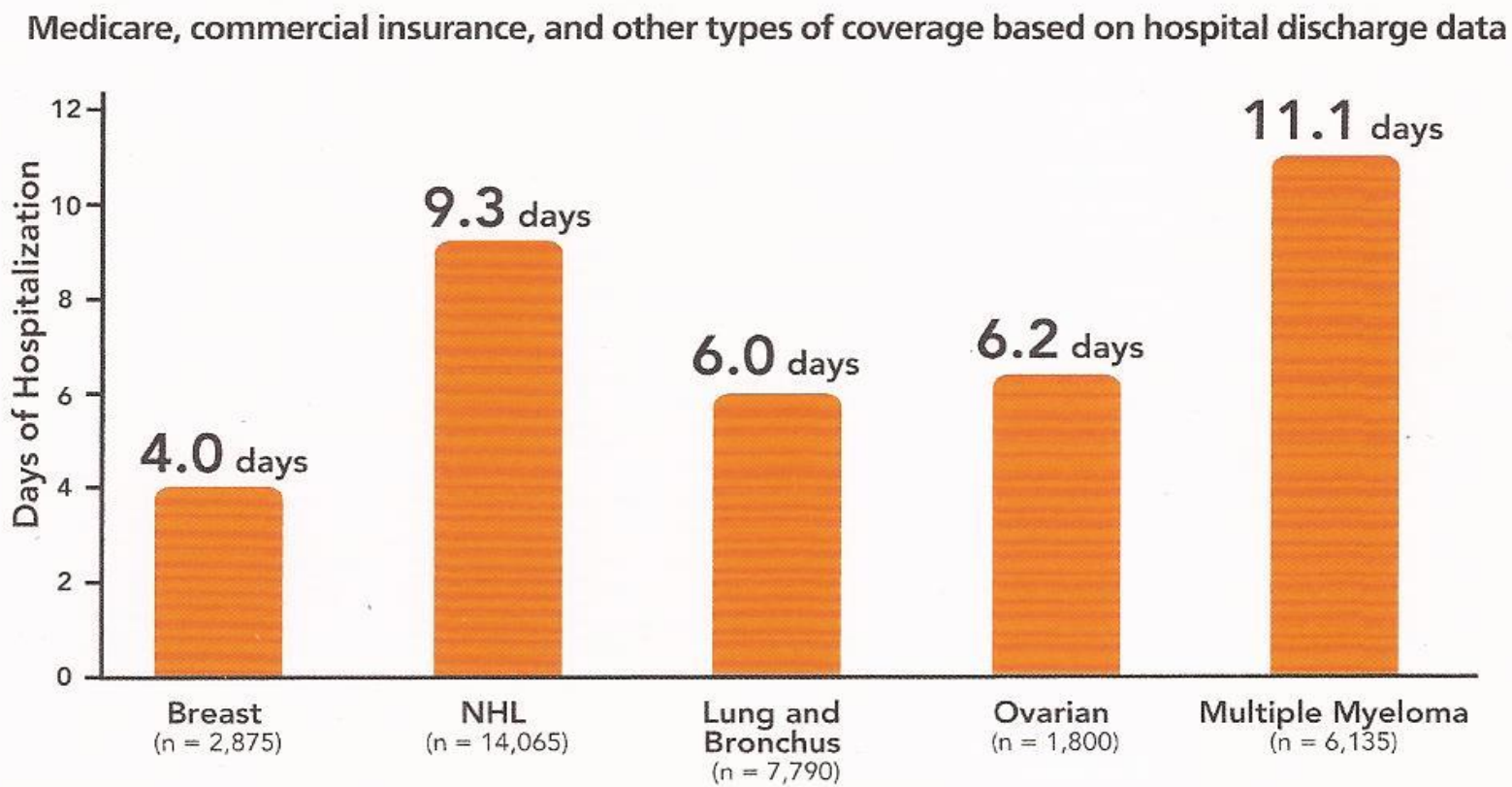
Indicatie:

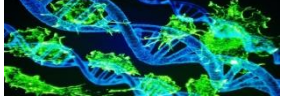
- Pegfilgrastim is geïndiceerd voor het verminderen van de incidentie van infectie, veroorzaakt door febriele neutropenie, bij patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die myelosuppressieve geneesmiddelen tegen kanker krijgen die gepaard gaan met een klinisch significante incidentie van febriele neutropenie.



Febriele neutropenie houdt verband met een langere verblijfsduur in het ziekenhuis

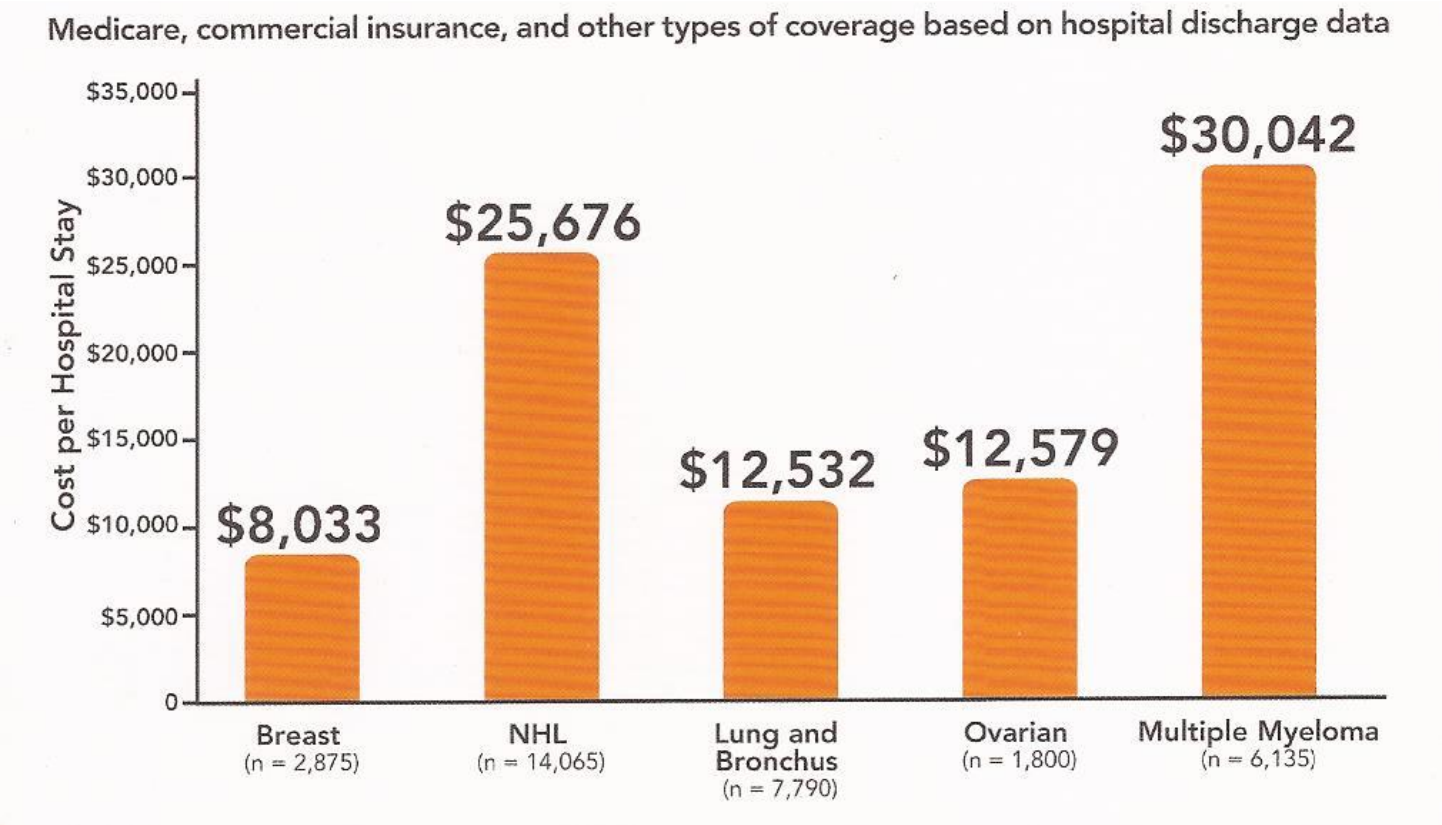
Gemiddelde verblijfsduur voor FN-ziekenhuis opnames bij volwassen patiënten met geselecteerde tumortypen.



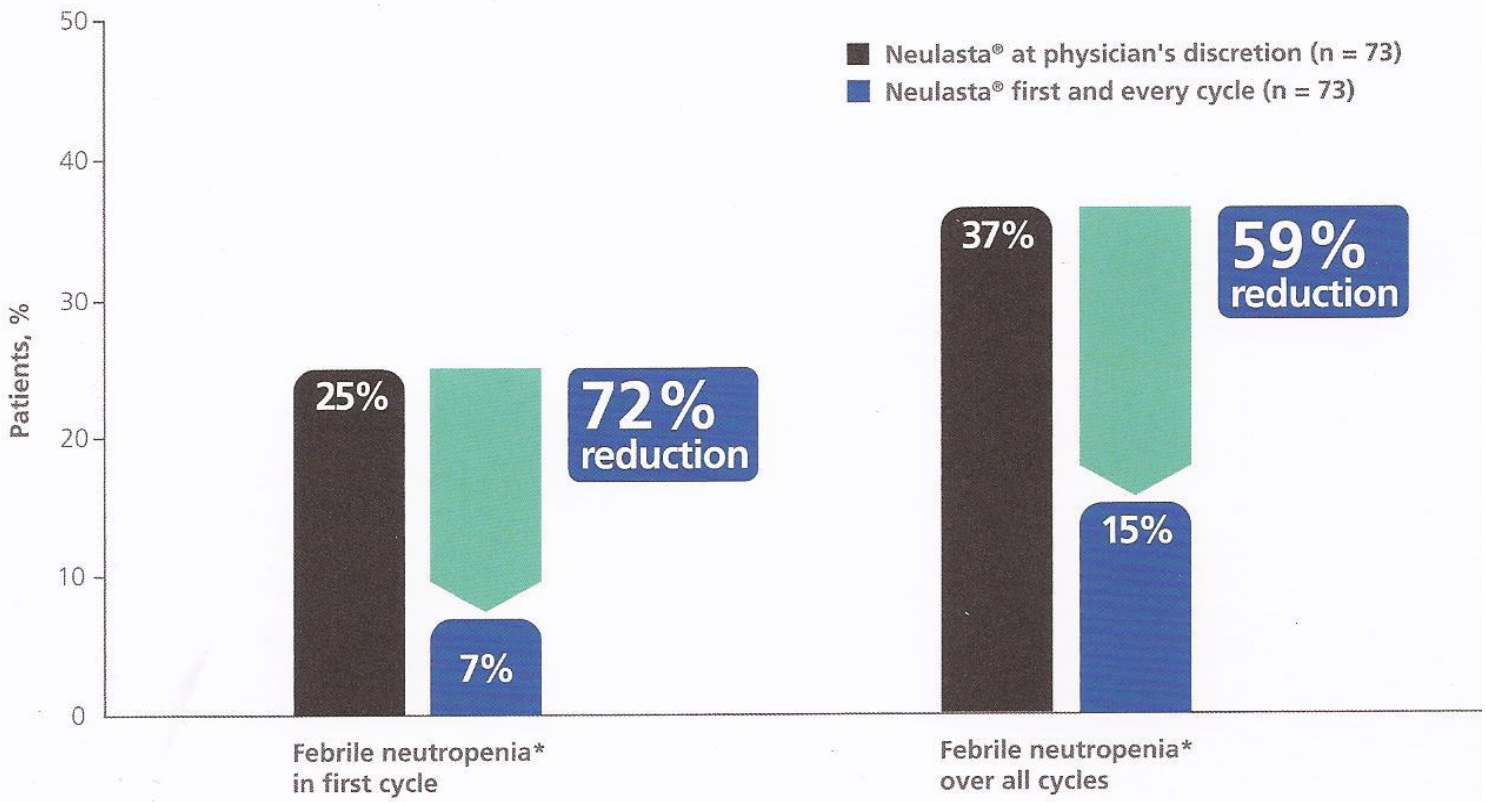


Febriele neutropenie gerelateerde zorg kan kostbaar zijn, met name bij patiënten met klinische ziekenhuis opnames

Gemiddelde kosten per FN-hospitalisatie bij volwassen patiënten met geselecteerde tumortypen

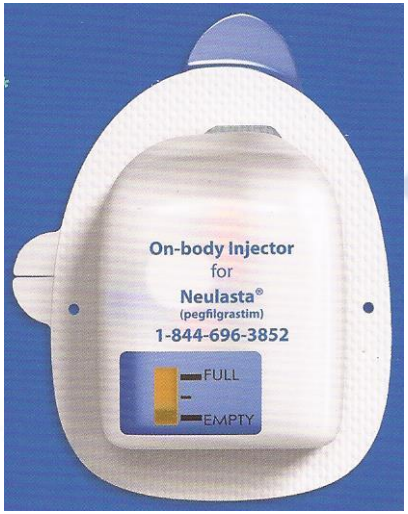


Pegfilgrastim als primaire profylaxe vs op indicatie door arts

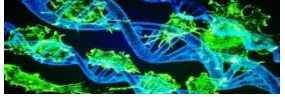


Oud

Nieuw



MMC
Amphia
St Antonius
Rode Kruis ziekenhuis



Stichting Oncowijs

Conclusie

- VRIJHEID: Geeft uw patiënten onafhankelijkheid zodat ze hun tijd kunnen besteden aan die zaken die voor hen het belangrijkste zijn[1]

Ware grootte

Dient als voorbeeld; de uiteindelijke presentatie kan anders zijn

Sinds de introductie in 2015 in Amerika zijn er ongeveer 700.000 doses Neulasta toegediend met de On-body Injector en hebben meer dan 250.000 patiënten baat gehad bij deze eenvoudige manier om hen met Neulasta te beschermen tegen febriele neutropenie.[2]

Stichting Oncowijs

Bedankt en

Tot ziens in 2020