

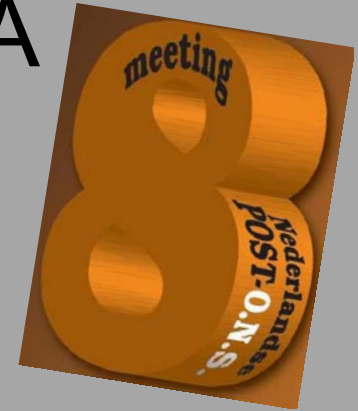
8^e Post O.N.S. Meeting



Hot Topics

Jan Ouwerkerk
Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum

Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



2008:

Oplossingen voor bijwerkingen EGFR remmers

- **huiduitslag (rash)**
- **oogafwijkingen**

- | | |
|-----------------------|------------|
| • Lenalidomide | Revlimid ® |
| • Temsirolimus | Torisel ® |
| • Everolimus | (RAD001) |

Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



2009

- | | | |
|-------------------------|------------|---------------|
| • Methylnaltrexone | Relistor ® | Wyeth |
| • Caphosol ® | | Eurocept |
| • Granisetron | Sancuso ® | (Transdermal) |
| • Paclitaxel (albumine) | Abraxane ® | Abraxis |

Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



2010

- | | | |
|---------------|------------|---------------------------|
| • Ixabepilone | Ixempra ® | Bristol-Myers Squibb |
| • Denosumab | Prolia ® | Amgen |
| • Pazopanib | Votrient ® | GSK |
| • | MuGard ® | Access Pharma
SpePharm |

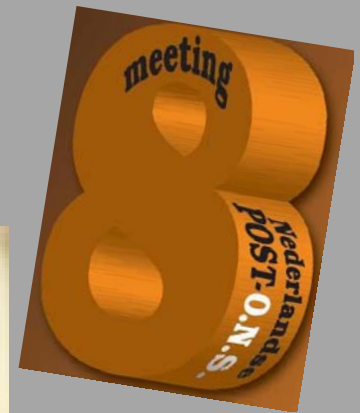
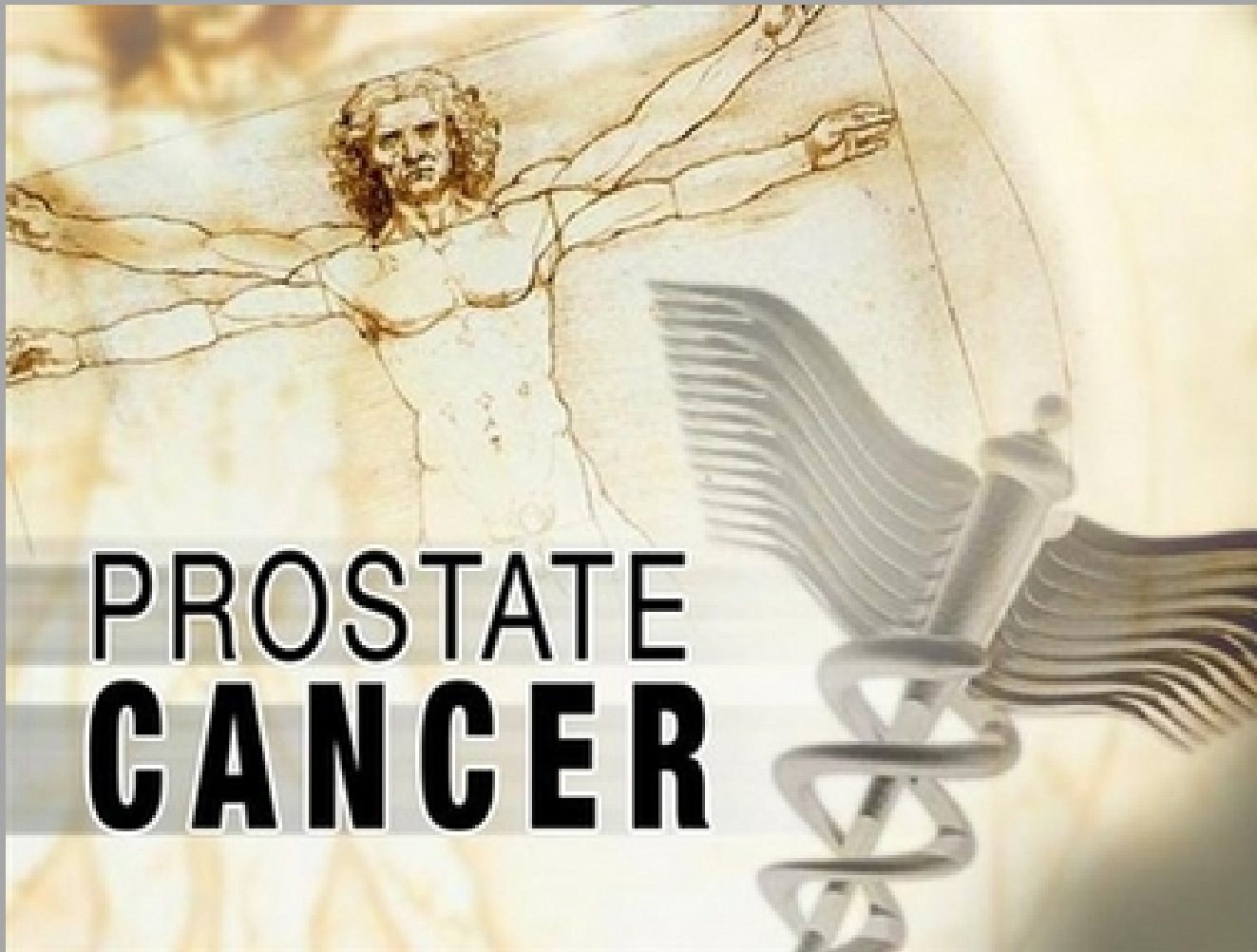


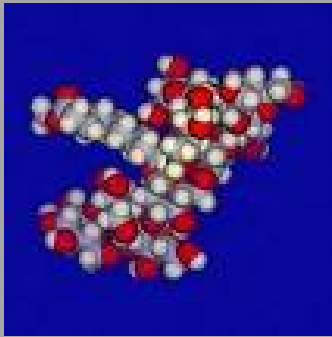
Nieuwe ontwikkelingen in de USA 2011



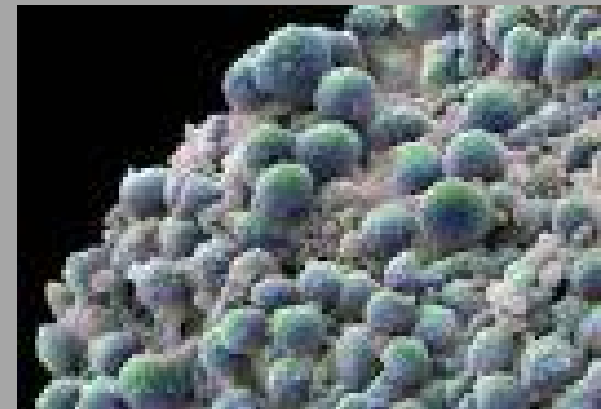
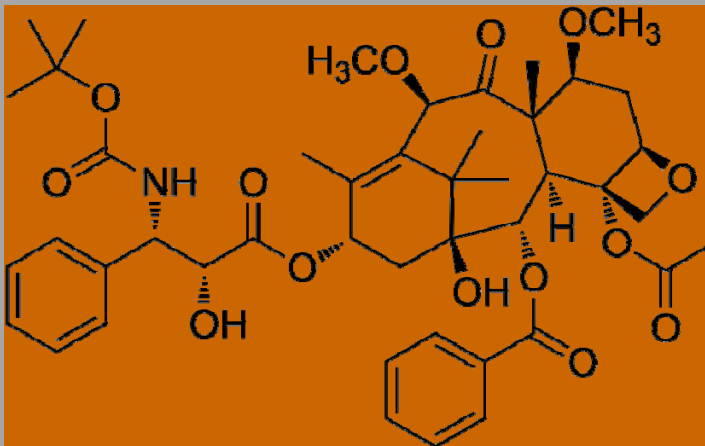
- **Cabazitaxel** **Jevtana ®** **Sanofi Aventis**
- **Denosumab** **Xgeva ™** **Amgen**
- **Ipilimumab** **Yervoy ®** **Bristol-Myers Squibb**
- **Fosaprepitant** **IVEMEND ®** **MSD**
- **Paclitaxel** **Abraxane ®** **Celgene**

CABAZITAXEL

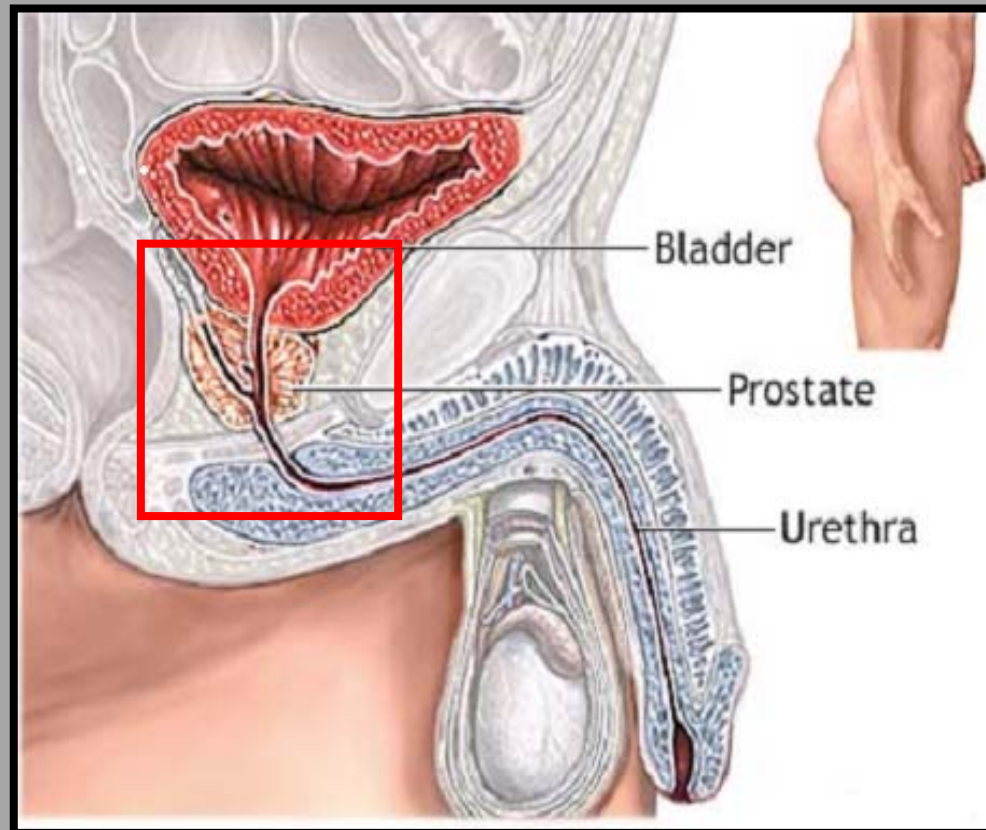




CABAZITAXEL een nieuw cytostaticum



Epidemiologie



- Incidentie 9600 per jaar
- Belangrijkste tumor > 70 jaar
- 2500 overlijden
- 5 jaars overleving 50-60%

Kankerregistratie



(6) Oral cavity & pharynx 4.7%

(2) Lung & bronchus 19.2%

(7) Stomach 4.1%

(10) Kidney 2.5%

(3) Colon & rectum 12.9%

(4) Urinary tract 5.5%

(1) Prostate 19.3%

(8) Malignant Lymphoma's 4.2%

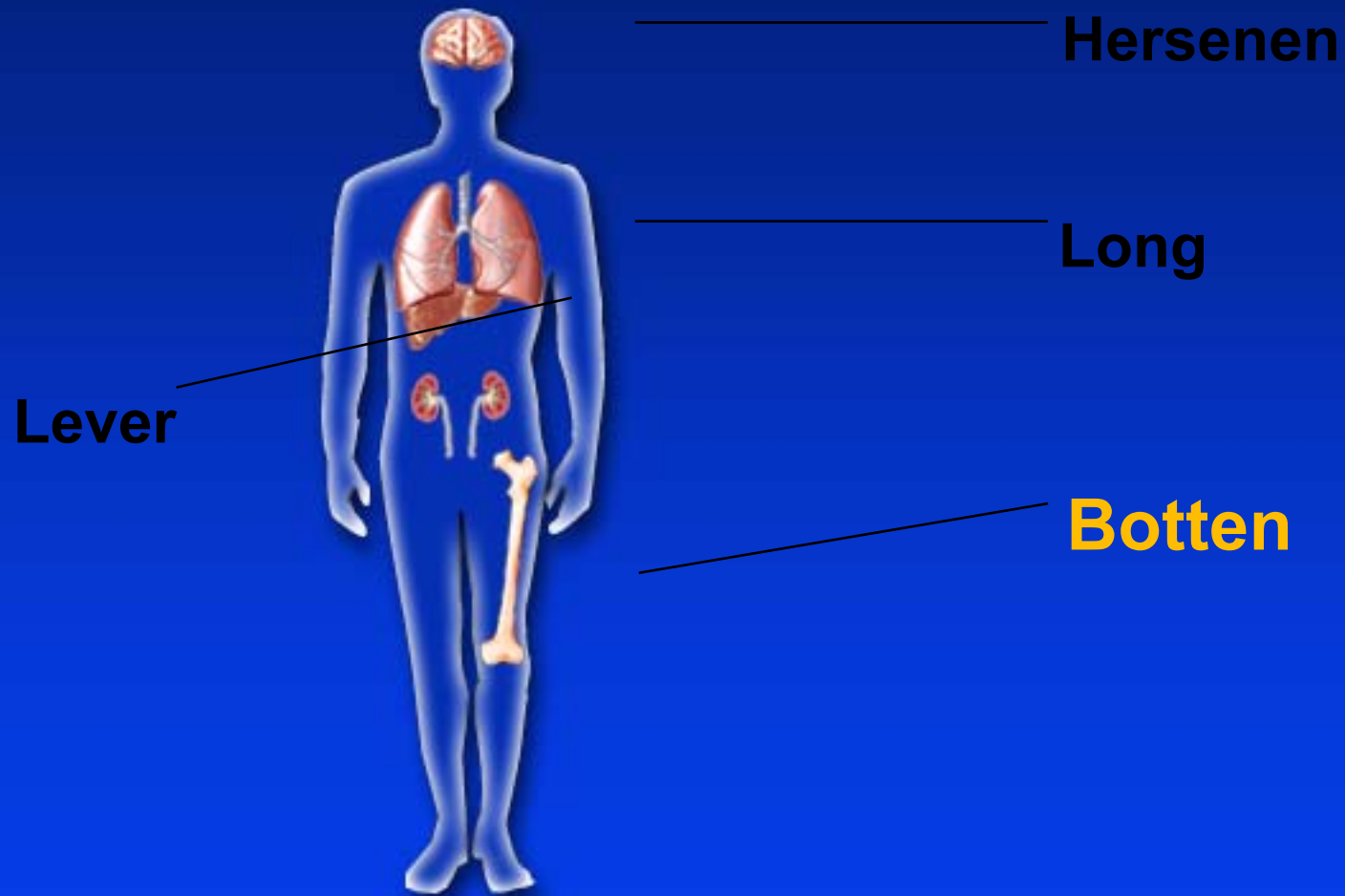
(9) Skin melanoma 2.6%

(5) Skin others 5.4%

Unknown primary 4.2%



Afstandsmetastasen



Hormoon refractair prostaatacarcinoom HRPC



Historie chemotherapie:

- Mitoxantron (Novantrone®) en prednison “90 in USA klachtenvermindering geen overlevingswinst
- Estramustine (Estracyt®) combinatie oestrogeen/vinblastine effect niet beschreven.



Castratie Resistent Prostaatcarcinoom CRPC



Historie chemotherapie:

- Mitoxantron (Novantrone®) en prednison “90 in USA klachtenvermindering geen overlevingswinst
- Estramustine (Estracyt®) combinatie oestrogeen/vinblastine effect niet beschreven.



CRPC



Chemotherapie:

- Docetaxel (Taxotere®) met prednison: klachten vermindering en overlevingswinst 3 maanden t.o.v. mitoxantrone



CRPC

Cabazitaxel NIEUW!!!! **JEVTANA®**



- **Cabazitaxel** is een tweede-generatie taxaan, **semi-synthetisch** afgeleid van 10-deacetyl Baccatin III, geëxtraheerd uit de naalden van de Europese taxusboom¹
- **Cabazitaxel** werd specifiek ontwikkeld om taxaan-resistentie te voorkomen
- Taxaan-resistentie kan (deels) worden verklaard door¹
 - Overexpressie van de transporteiwitten in de celmembranen (P-gp) gecodeerd door het *mdr-1* gen*
 - Veranderingen van tubuline-eenheden (aangrijpingspunt van taxanen)

mdr = multi-drug resistentie

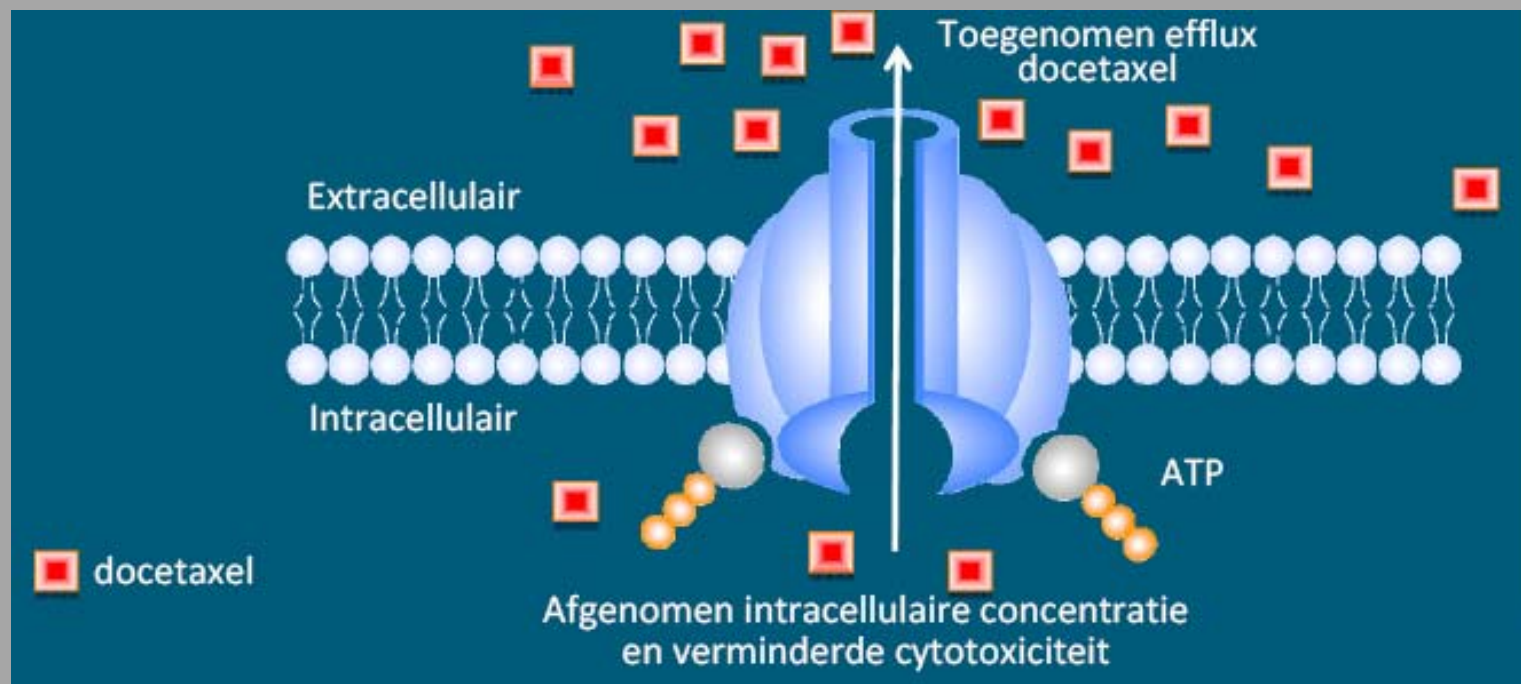


Cabazitaxel (Jevtana ®)

P-gp gemedieerde MDR – 1



- In tumorcellen die resistent zijn (geworden) wordt door overexpressie van P-gp docetaxel versneld uit de tumorcellen verwijderd waardoor het zijn cytotoxisch effect niet kan uitoefenen^{1,2}



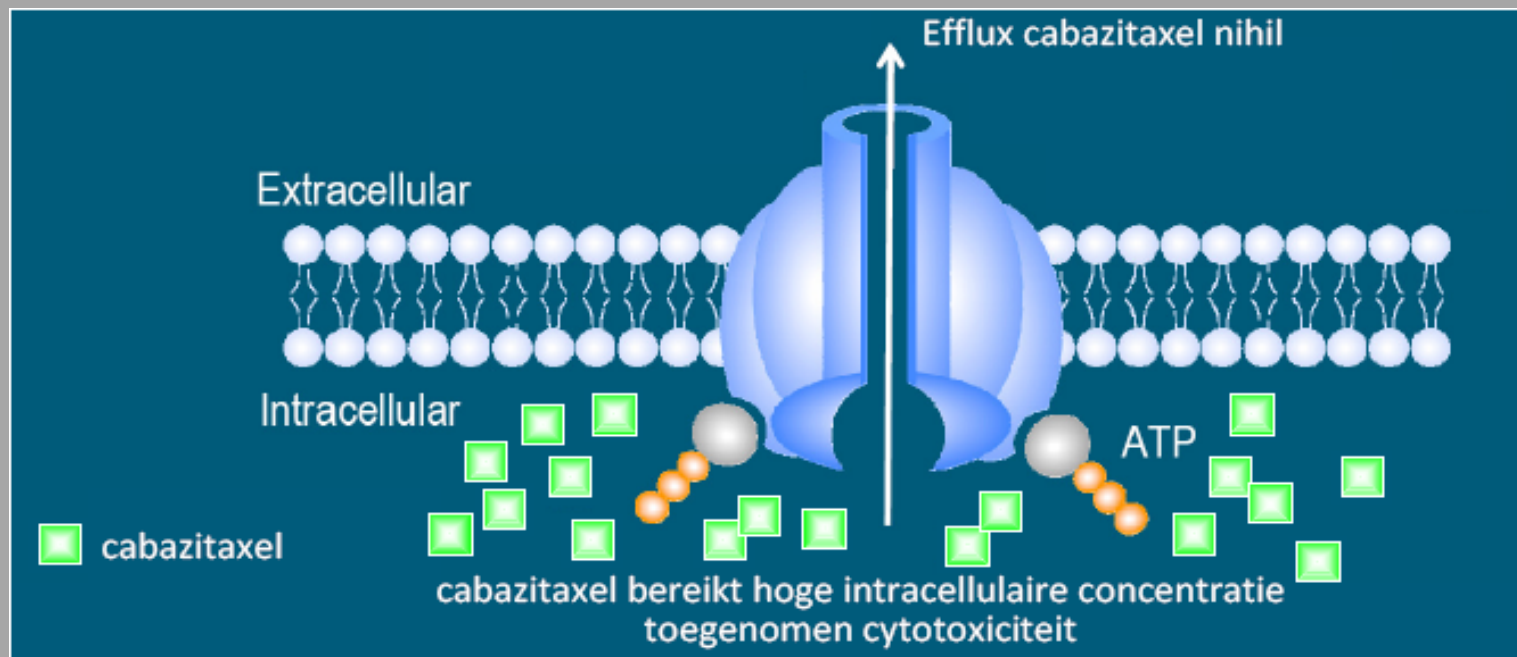
¹Greenberger and Sampath. Resistance to taxanes. In: Teicher BA, ed. Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance. Totowa, New Jersey: Humana Press; ²Mita et al. Clin Cancer Res. 2009

Cabazitaxel (Jevtana ®)

P-gp gemedieerde MDR – 1



- Door beperkte affiniteit voor P-gp wordt cabazitaxel niet/nauwelijks uit tumorcellen verwijderd en kan daardoor hoge intracellulaire concentraties bereiken met dienovereenkomstig cytotoxisch effect^{1,2}



- NB. Het transport over het celmembraan is afhankelijk van ATP

http://games.mindgame.nl/klant/sanofi_aventis/Cabazitaxel.wmv

¹Greenberger and Sampath. Resistance to taxanes. In: Teicher BA, ed. Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance. Totowa, New Jersey: Humana Press; ²Mita et al. Clin Cancer Res. 2009

Cabazitaxel (Jevtana ®)

Een tweede-generatie taxaan



- Cabazitaxel en docetaxel zijn structureel verschillend!

	docetaxel	cabazitaxel
Stabilisatie van microtubuli ¹	+++	+++
Anti-tumor werking in docetaxel-gevoelige tumoren ¹	+++	+++
Anti-tumor werking in docetaxel-resistente tumoren ¹	—	+++
Passage bloed-hersen barrière ¹	—	+++
Oraal actief in diermodellen ¹	—	+++

¹Aller et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2000; ²Vrignaud et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2000; ³Bissery. Curr Pharm Des. 2001; ⁴Bissery et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2000; abstract 1364; ⁵Cisternino et al. Br J Pharmacol. 2003; ⁶Dykes et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2000

TROPIC: Phase III Registration Study

146 Sites in 26 Countries



mCRPC patients who progressed during and after treatment with a docetaxel-based regimen
(N=755)



Stratification factors

ECOG PS (0, 1 vs. 2) • Measurable vs. non-measurable disease



**cabazitaxel 25 mg/m² q 3 wk
+ prednisone* for 10 cycles
(n=378)**



**mitoxantrone 12 mg/m² q 3 wk
+ prednisone* for 10 cycles
(n=377)**

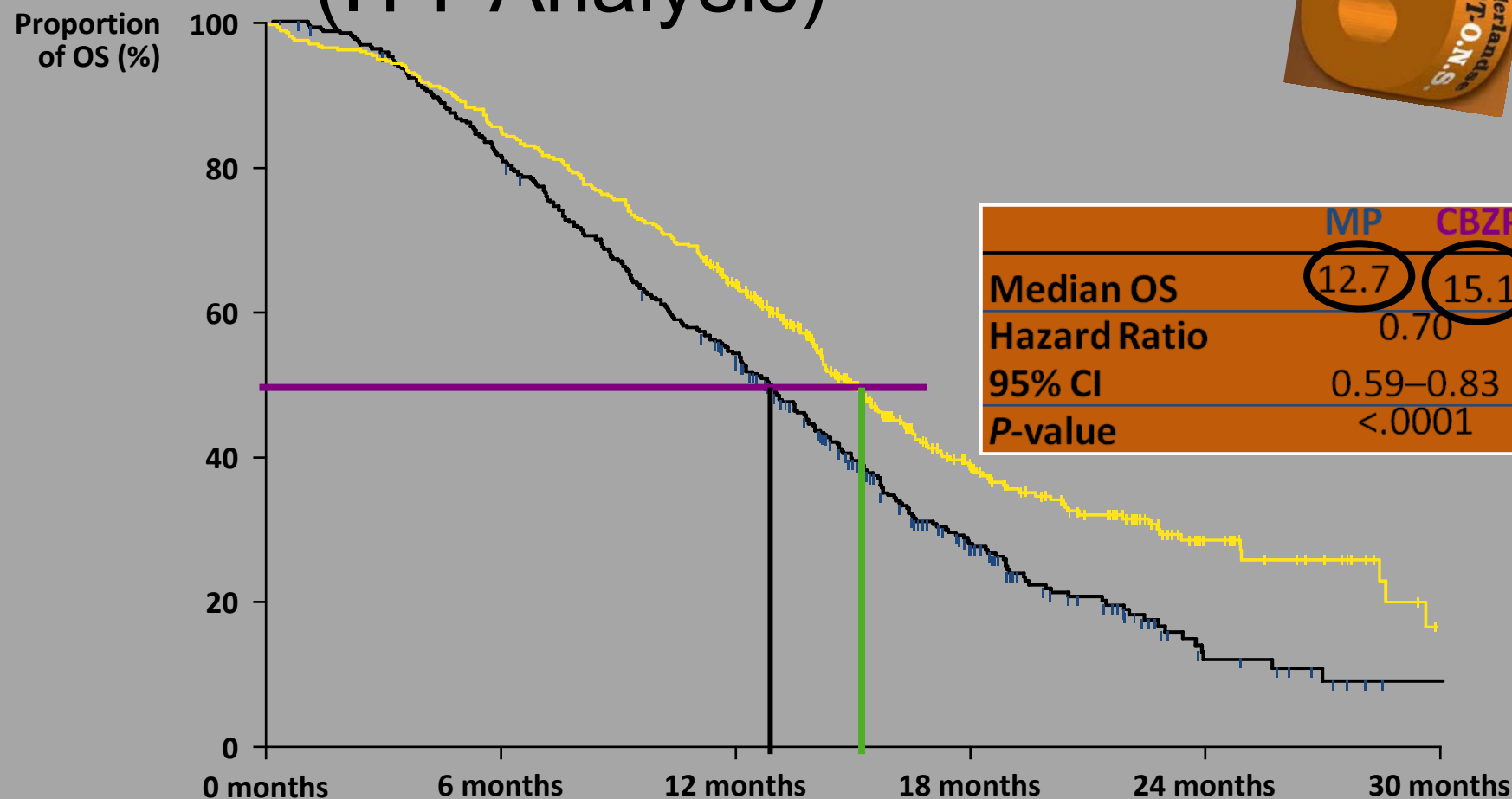
*Oral prednisone/prednisolone: 10 mg daily.

Primary endpoint: Overall Survival

Secondary endpoints: Progression-free survival (PFS), response rate, and safety

Inclusion: Patients with **measurable** disease must have progressed by RECIST; otherwise must have had **new lesions or PSA progression**

Primair Eindpunt: Overall Survival (ITT Analysis)



Number
at risk

MP	377	300	188	67	11	1
CBZP	378	321	231	90	28	4

Meest voorkomende Graad ≥ 3 bijwerkingen



	MP (n=371)		CBZP (n=371)	
	All grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Any adverse event	88.4	39.4	95.7	57.4
Febrile neutropenia	1.3	1.3	7.5	7.5
Diarrhea	10.5	0.3	46.6	6.2
Fatigue	27.5	3	36.7	4.9
Asthenia	12.4	2.4	20.5	4.6
Back pain	12.1	3	16.2	3.8
Nausea	22.9	0.3	34.2	1.9
Vomiting	10.2	0	22.6	1.9
Hematuria	3.8	0.5	16.7	1.9
Abdominal pain	3.5	0	11.6	1.9

*Sorted by decreasing frequency of events grade ≥ 3 in the CBZP arm.

Cabazitaxel Fase III studie TROPIC



- Jevtana heeft een hanteerbaar bijwerkingenprofiel¹

- Hematologische bijwerkingen

- 82% Neutropenie graad 3-4
- 8% Febriele neutropenie

Primaire profylaxe??

- Niet-hematologische bijwerkingen (graad 3-4)

- 6% Diarree
- <1% Neuropathie
- 2% Nagelafwijkingen²

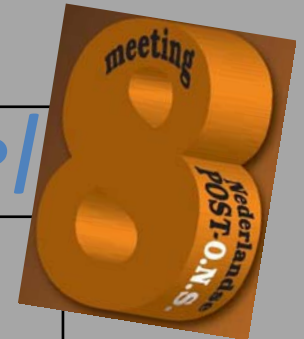
¹De Bono et al. The Lancet 2010; ²Clinical study report Cabazitaxel, March 18, 2010; data on file

Toediening



- Premedicatie: minstens **30 minuten voor iedere toediening van** cabazitaxel
 - **antihistamine** (dexchlorpheniramine 5 mg, diphenhydramine 25 mg, **Tavegil 1 mg**)
 - **corticosteroid** (**dexamethasone 8 mg** or equivalent)
 - **H2 antagonist** (**ranitidine** or equivalent)
 - **Antiemetics prophylaxe** is aanbevolen
- **Cabazitaxel 25 mg/m², IV, 1 hour infusie elke 3 weken**
- In aansluiting prednison oraal of prednisolone 10 mg dgl
- **Primaire prophylaxe met Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF/Neulasta)** zou overwogen moeten worden bij patiënten met een hoog risico van neutropenie.

Infuusschema: Cabazitaxel



Infuusschema: Cabazitaxel					
				Dosering: Cabazitaxel 25mg/m ² in 250 NaCl 0.9%	
		Kortverblijfafdeling			
		Oncologie			
				Frequentie kuur: 1 keer per 3 weken	
Bijzonderheden: Toedienen met een filter.					
Vorbereiding:					
Geneesmiddel		Dosis		Toevoegen aan	Tijdsduur toedienen
Dexamethason + Ranitidine		10 mg 50 mg.		100 ml NaCl 0.9%	15 min
Granisetron		1 mg		100 ml NaCl 0.9%	15 min
Clemastine		1 mg		10 ml NaCl 0.9%	bolusinjectie
Geneesmiddel		Dosis			Tijdsduur toedienen
Cabazitaxel		vlg. voorschrift medicator			1 uur

Conclusie



- Cabazitaxel demonstreerd een statistische en klinische **significante Overall Survival verbetering in vergelijking met** mitoxantrone in studie populatie
 - 30% risico reductie voor overlijden ($HR = 0.70$, $P < .0001$)
 - **Mediane OS verbetering in het voordeel van CBZP: 15.1 mnd vs 12.7 mnd MP**
- Secundaire eindpunten PFS, RR, and TTP werden ook beoordeeld als significante verbetering
- Veiligheids Profiel was voorspelbaar en te managen
 - **Neutropenie, diarree, vermoeidheid en asthenie** waren de meest voorkomende bijwerkingen

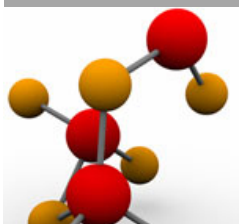


Conclusie



Cabazitaxel is een potentiële nieuwe therapeutische optie voor de behandeling van patienten met mCRPC na falen van docetaxel-gebaseerde therapie

17 maart 2011 geregistreerd door
EMA

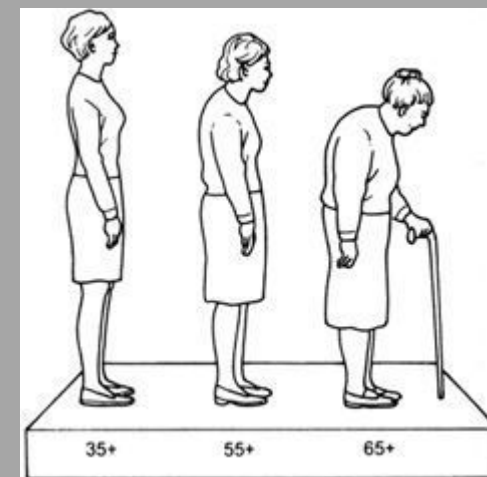
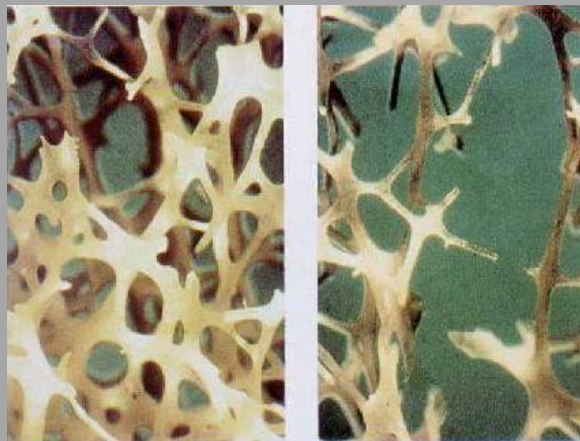




Denosumab/Prolia™



- Registratie per 1 juni 2010 voor het toedienen bij botverlies (botontkalking)





Osteoporosis and Fractures

■ Hip Fractures:

- Expensive to repair, long hosp stays, and cause of major disability
- Assoc with decreased BMD at proximal hip
- 90% are assoc. with an age-related increase in falls from standing height or less
- Affect 15% of women by age 80
- In 1998, ~340,000 hip fractures in men and women > 65 in the US



■ Incidence growing yearly:

- 1.26 million worldwide in 1990
- By 2025, 2.6 mill
- 2050, 4.5 mill

XGEVA™
(denosumab)

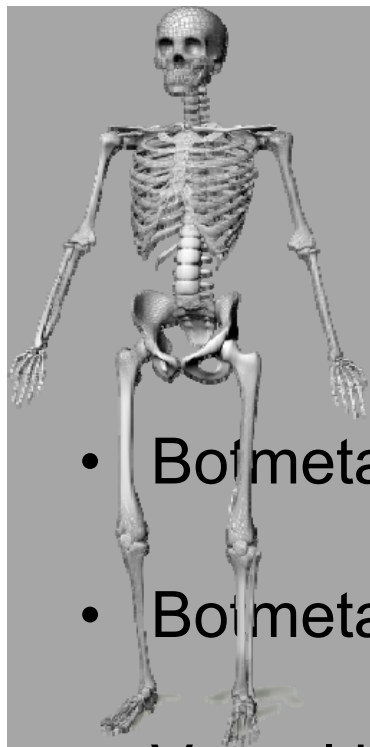
(denosumab)
XGEVA™

Denosumab/Xgeva™



- Registratie per 18 november 2010 in de USA voor de behandeling en ter preventie van botmetastasen





Botmetastasen



- Botmetastasen komen voor bij 400.000 patiënten in de USA
- Botmetastasen komen voor bij 2500 patiënten in Nederland¹
- Vooral bij patiënten met borstkanker, prostaat en longkanker
- Symptomen en complicaties bestaan vaak uit:
 - pijn
 - hypercalcaemie
 - pathologische botbreuken
 - ruggemerg compressie



¹Diagnostiek en behandeling van botmetastasen
Michiel A.J. van de Sande et al,
Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2125

DAILY NEWS

WEDNESDAY/THURSDAY

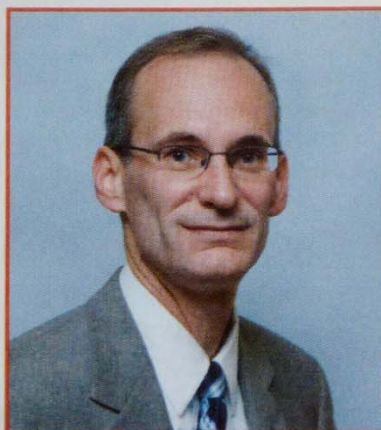
Global Study on PCNL.....8 | Robotic Surgery Credentialing.....10 | Office of Education Courses.....24

Denosumab seen as new treatment option for bone metastasis in castrate resistant prostate cancer

A new randomized, controlled phase III trial reported at Tuesday's Plenary Session found that denosumab, a novel RANK ligand inhibitor, significantly improved bone metastasis-free survival in men with castrate resistant prostate cancer (CRPC).

"This is the first large, randomized trial to demonstrate that targeting the bone microenvironment prevents bone metastasis in men with prostate cancer," said Matthew R. Smith, M.D., PhD, Associate Professor of Medicine at Harvard Medical School and Director of the Genitourinary Malignancies Program at the Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston.

"Compared to placebo, denosumab significantly increased bone metastasis-free survival, time to first bone metastasis, and time to symptomatic bone metastasis. Overall rates of adverse events were similar between



Matthew R. Smith, M.D., PhD

the groups. Hypocalcemia and osteonecrosis of the jaw, the known adverse effects of denosumab, were frequently observed," Dr. Smith said.

"Based on the results of this global randomized, controlled trial, we conclude that denosumab is a potentially new and important treatment option for men with castrate resistant prostate cancer," he added.

The study, known as Dmab '147, compared the treatment effect of denosumab with placebo on prolonging bone metastasis free survival in 1,432 men with hormone-refractory, or castrate resistant, prostate cancer and rapidly rising PSA levels who had no bone metastases at baseline. The primary end point of the trial was time to first occurrence of bone metastasis or death from any cause, with secondary end points including time to first occurrence of bone metastasis (excluding death) and overall survival.

"Bone metastases are common in men with

Denosumab Trial continued on page 27

MEETING HOURS

On-site Registration

Wednesday 6:30 a.m. – 2:00 p.m.

Office of Education Course Ticket Sales

Wednesday 6:30 a.m. – 2:00 p.m.

CME Booth

Wednesday 6:30 a.m. – 4:00 p.m.

Thursday 6:30 a.m. – 12:30 p.m.

AUA Member Central Booth

Wednesday 6:30 a.m. – 2:00 p.m.

Thursday 7:30 a.m. – 12:00 p.m.



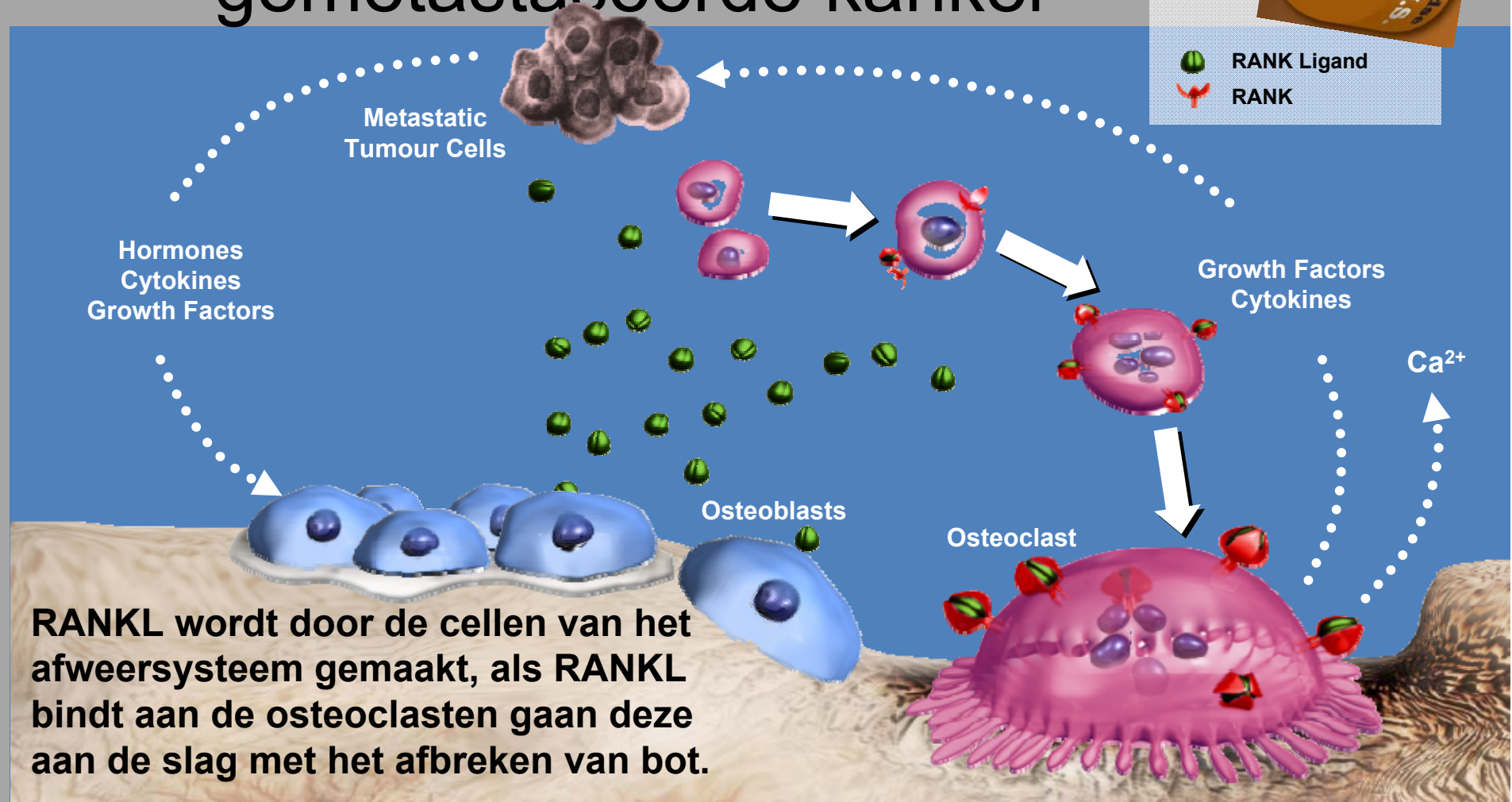
DENOSUMAB / XGEVA™



- FDA APPROVES **AMGEN'S XGEVA™ (DENOSUMAB)** FOR THE PREVENTION OF SKELETAL-RELATED EVENTS IN PATIENTS WITH BONE METASTASES FROM SOLID TUMORS
- **First Bone Targeted Therapy for Cancer Patients to Be Approved in Nearly a Decade**
- **Approval Based on Largest Clinical Program Ever Conducted in Patients with Bone Metastases**
- THOUSAND OAKS, Calif., **(Nov. 18, 2010)** — Amgen Inc. (NASDAQ: AMGN) today announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved XGEVA™ (denosumab), **the first and only RANK Ligand inhibitor for the prevention of skeletal-related events (SREs) in patients with bone metastases from solid tumors.**



RANK L is een centrale verbinding v/d “viciieuze cirkel” van botafbraak in gemetastaseerde kanker

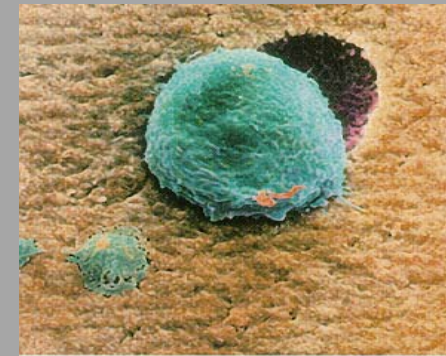
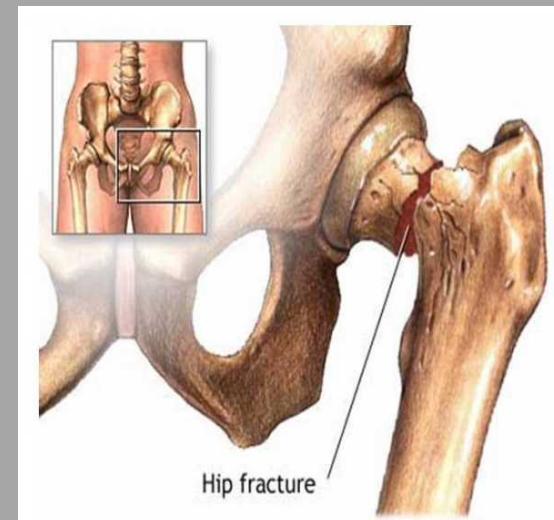


Adapted from Boyle WJ et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342
Lewiecki E. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Exper Opin Biol Ther* 2006;6:1041-50
McClung ER, et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density *New Engl J Med* 2006;354:821-31

Localisatie bot metastasen



Plaats	Frequentie
Rib	58%
Wervelkolom	54%
Bekken	40%
Heupen	32%
Schedel	19%



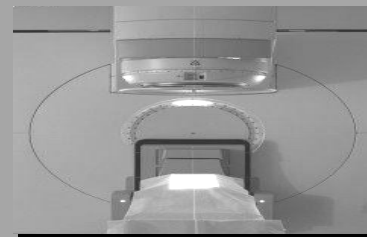
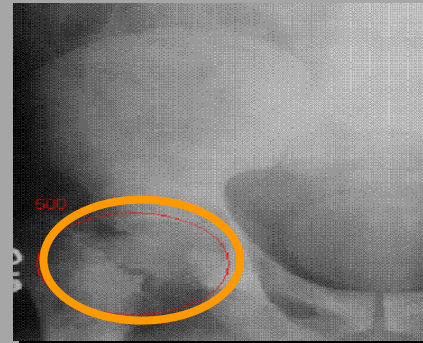
Gevolgen van botmeta's

SRE = Skeletal Related Event

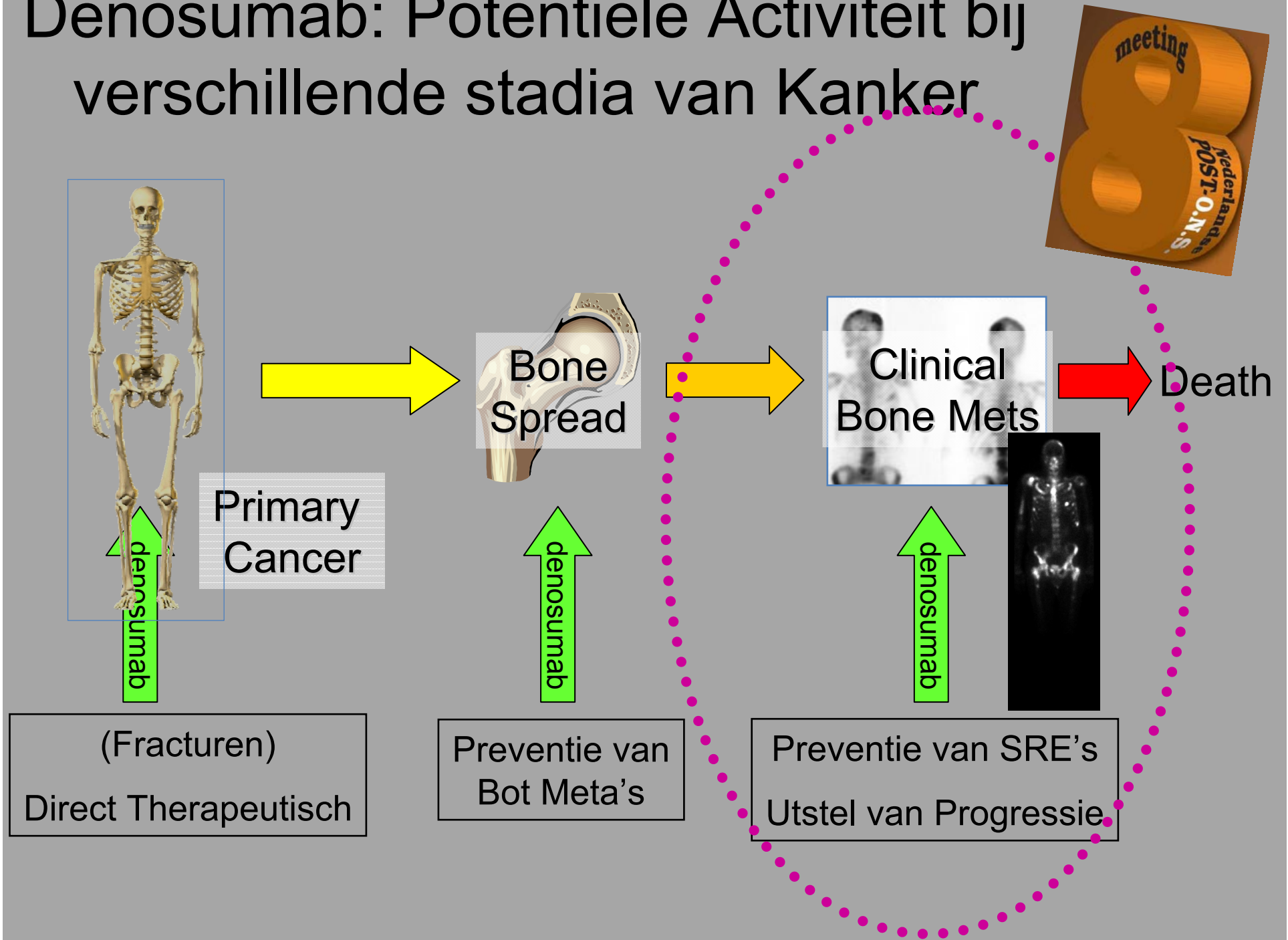
- Pathologische fracturen
- Hypercalcaemie
- Spinal-cord compressie

Klinische interventies

- Radiotherapie tbv. botpijn
- Chirurgie van het bot tbv. fractuur of compressie



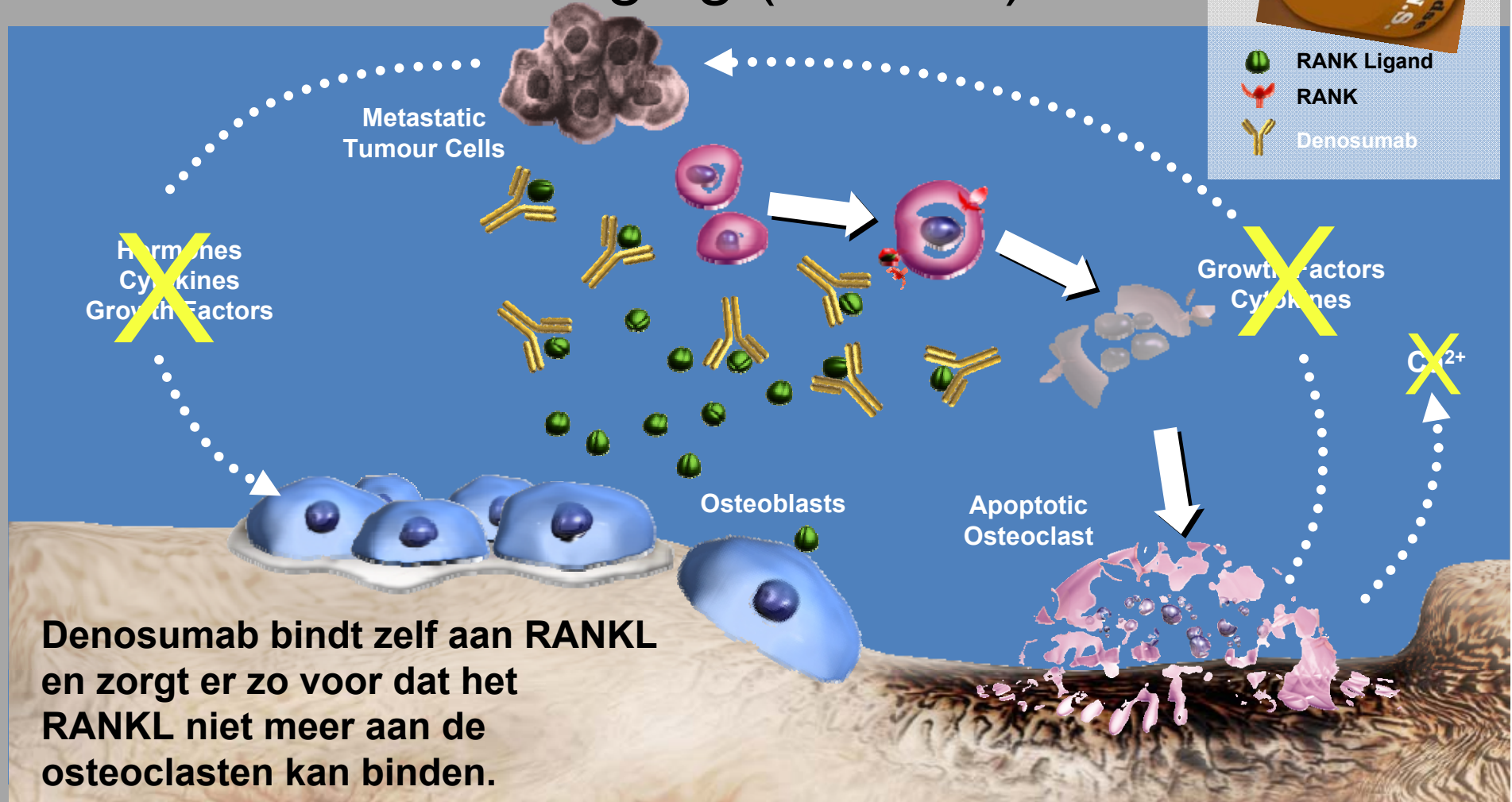
Denosumab: Potentiele Activiteit bij verschillende stadia van Kanker



Denosumab kan de “Vicieuze cirkel” onderbreken van kanker geïnduceerde botvernietiging (afbraak)



 RANK Ligand
 RANK
 Denosumab



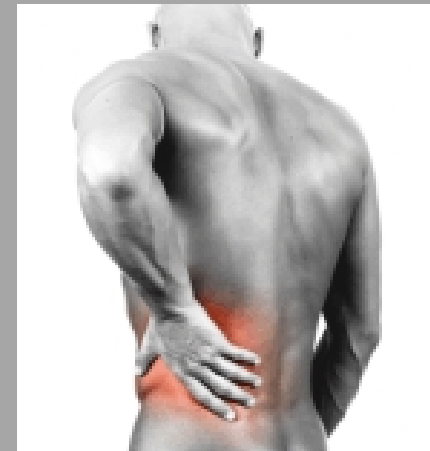
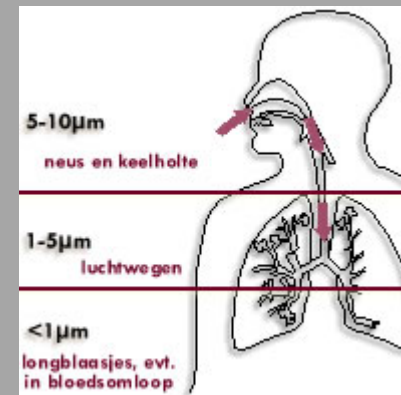


Bijwerkingen Denosumab



Minimale bijwerkingen:

- Urineweginfecties
- Bovenste luchtweginfecties
- Cataract
- Constipatie
- gewrichtspijn



Denosumab/Xgeva TM



- **Subcutane injectie van 1.7 ml (120 mg)**
- Toedienen op kamertemperatuur binnen 4 uur nadat het uit de koelkast is gehaald
- Volledig humaan Monoclonaal anti-lichaam
- 1 x per 4 weken bij kankerpatiënten met verhoogde kans op bot metastasen
- 1 x per 4 weken bij kankerpatiënten met aanwezige bot metastasen
- Het is wenselijk om alle patiënten die denosumab krijgen dagelijks supplementen voor te schrijven van:
500 mg calcium en
400 IU vitamin D, tenzij er hypercalcaemie ontstaat tijdens de behandeling



Sub-cutane injectie

Conclusie



- Denosumab is een waardevol medicijn zowel voor de behandeling van botverlies (botontkalking) als voor de behandeling en/of voorkomen van botmetastasen



Doelgerichte middelen

TARGETED THERAPIES

A growing list of drugs designed to inhibit specific tumor proteins are approved to treat breast cancer patients (*bold*) or are undergoing clinical trials.

DRUG TYPE

- **Aromatase inhibitor**
(blocks an enzyme involved in estrogen and progesterone synthesis)
- **Monoclonal antibody**
(impedes activation of cellular receptors)
- **Kinase inhibitor**
(inhibits signaling by cellular receptors)
- **Vaccine**
(stimulates production of antibodies specific to tumor proteins; can be composed of cells or peptide molecules)
- **Other**
(includes direct inhibitors of other molecules or gene therapy to alter cellular protein manufacture)



TARGET

DRUG

Estrogen/
progesterone
receptor proteins

● **Anastrozole**
● **Letrozole**
● **Exemestane**
● **Tamoxifen**
● **Fulvestrant**

HER2 receptor
protein

● **Trastuzumab**
● **Pertuzumab**
● **Lapatinib**
● NeuVax
● dHER2
● MVF-HER-2
● E1A (gene therapy)

IGF-1 receptor
protein

● IMC-A12
● CP-751, 871
● AMG 479
● h7C10
● OSI-906

PI3K/AKT/mTOR cell
survival pathway

● BGT226
● BEZ235A
● RAD001
● Rapamycin

VEGF receptor
protein (involved
in forming tumor
blood vessels)

● **Bevacizumab**
● Sunitinib
● Vatalinib
● Pazopanib
● AZD2171
● AMG706
● AMG386
● PTC299

Other targets

● Dasatinib (SRC inhibitor)
● THERATOPE
● Dendritic cell vaccines
● P53 peptide vaccine
● ALT801 (p53 inhibitor)
● Ad5CMV-p53 (gene therapy)
● Anti-p53 T-cell reinfusion
● AZD2281 (PARP protein inhibitor)
● BSI-201 (PARP inhibitor)





Ipilimumab / Yervoy ®



- **BREAKING NEWS: FDA approves Bristol's Yervoy (ipilimumab) for melanoma**



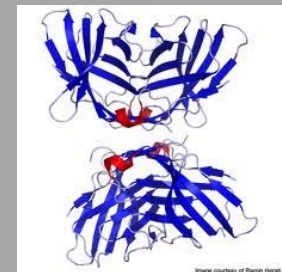
- The FDA has approved Bristol-Myers Squibb's Yervoy (ipilimumab), a closely-watched new drug for advanced melanoma.
- Niet operabel of gemetastaseerd melanoom kan behandeld worden met ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) wanneer patiënten al een eerdere behandeling hebben doorlopen.

www.youtube.com/watch?v=beWsHgeBjIQ&feature=player_embedded



Ipilimumab / Yervoy ®

- Ipilimumab is een volledig humaan IgG1 monoclonale anti-body tegen cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4)
- Blokeert effectief CTLA-4 B7 interacties
- Geeft een overlevingsvoordeel bij melanoom patiënten die behandeld zijn voor stadium 3 of stadium 4



Ipilimumab / Yervoy ®

Werkingmechanisme



- Cytotoxische T-lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4) is een negatieve regulator van T-cel activatie.
- Ipilimumab bindt aan CTLA-4 en blokkeert de interactie van CTLA-4 met zijn liganden, CD80/CD86.
- Door blokkade van CTLA-4 is aangetoond dat T-cel activatie en proliferatie te vergroten is.
- Het werkingmechanisme van de inwerkingtreding van ipilimumab bij patiënten met een melanoom is indirect, eventueel via T-cel gemedieerde anti-tumor immuunrespons.

Antigenen



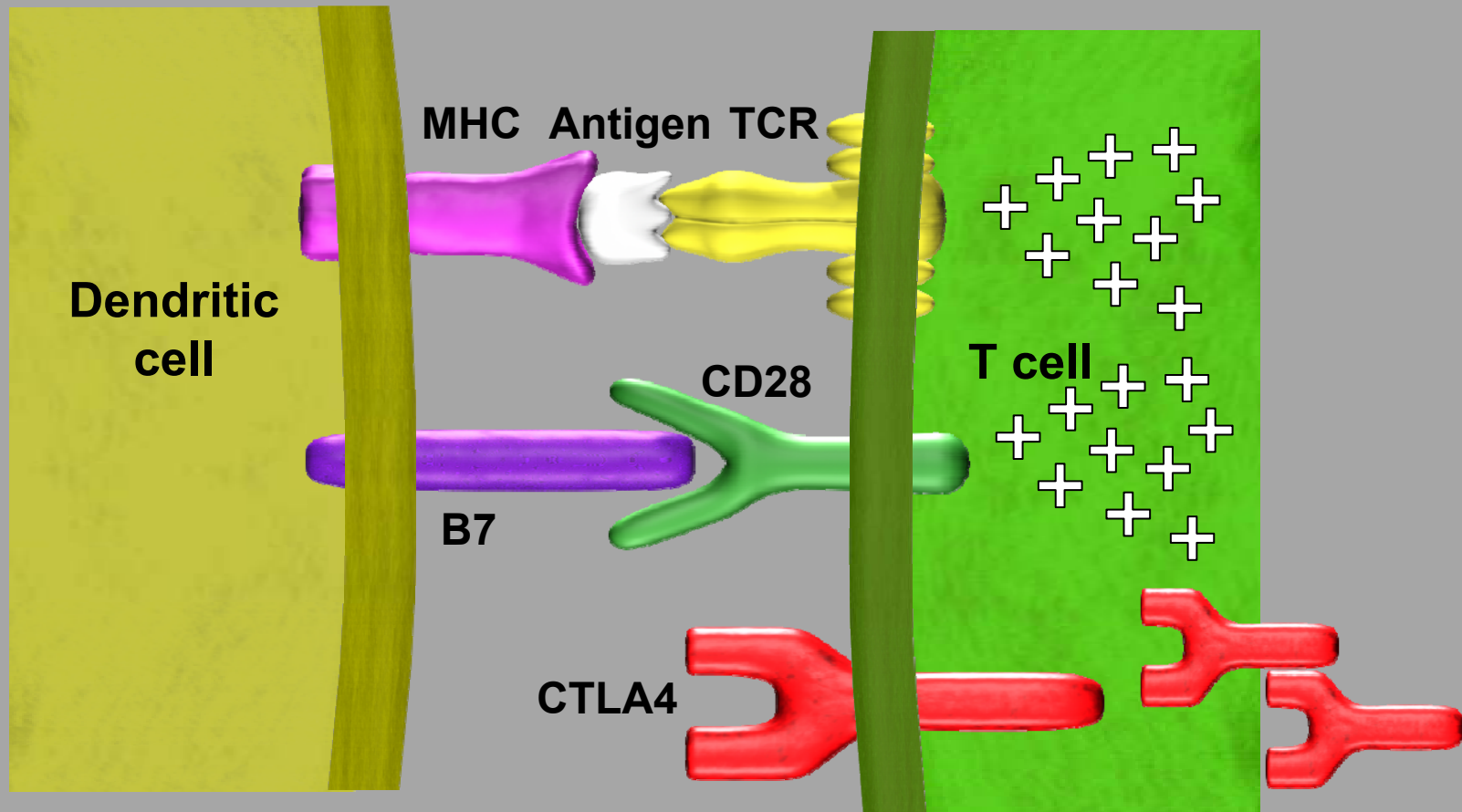
Moleculen op het celoppervlak die een reactie van het immuunsysteem kunnen opwekken

Ü anti-CTLA4: anti-cytotoxische-T-lymfocyt-antigeen-4

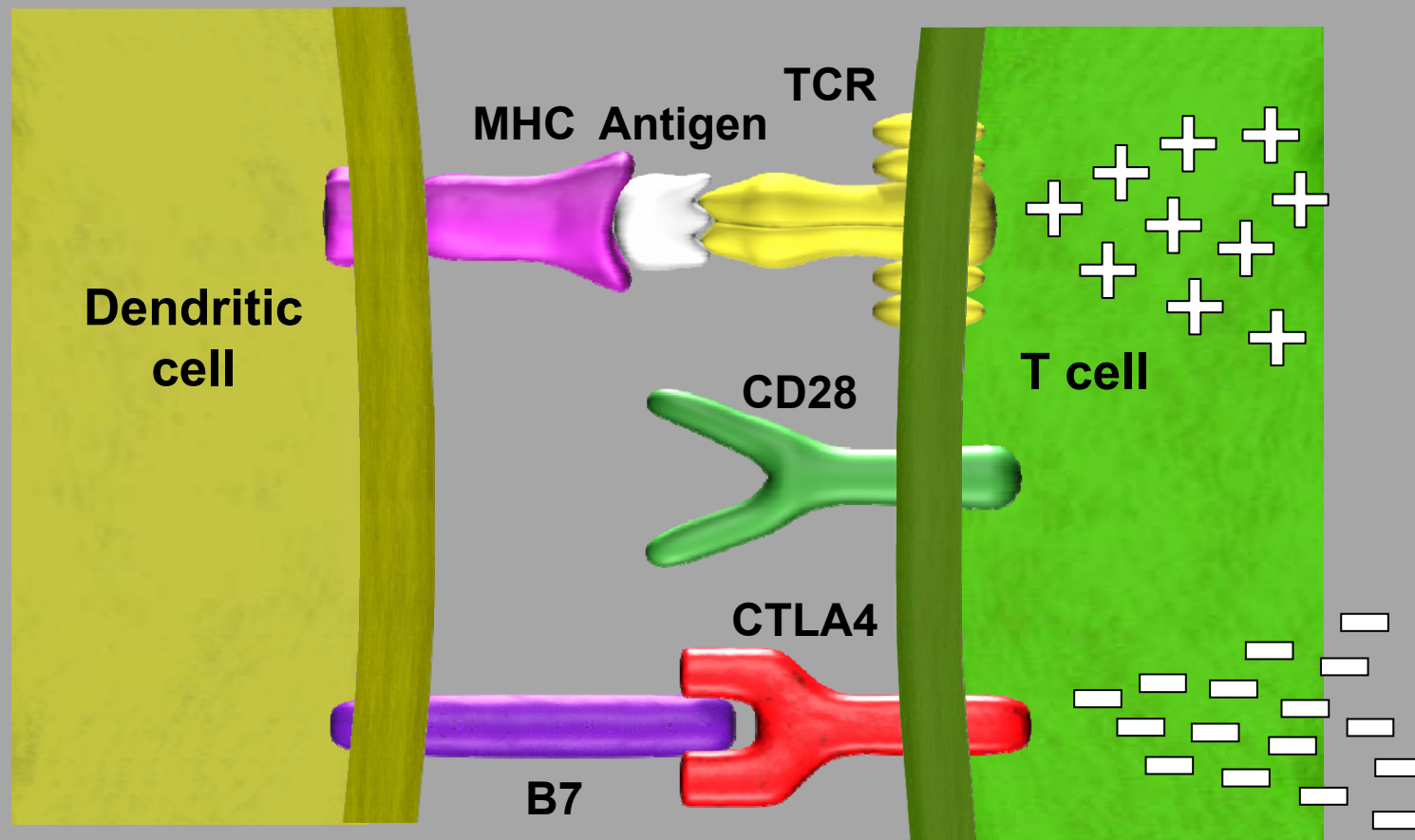
Ü versterkt T-lymfocyt activiteit

Ü ipilimumab, tremelimumab

CTLA4 Receptors Are Up-Regulated Following T-Cell Activation

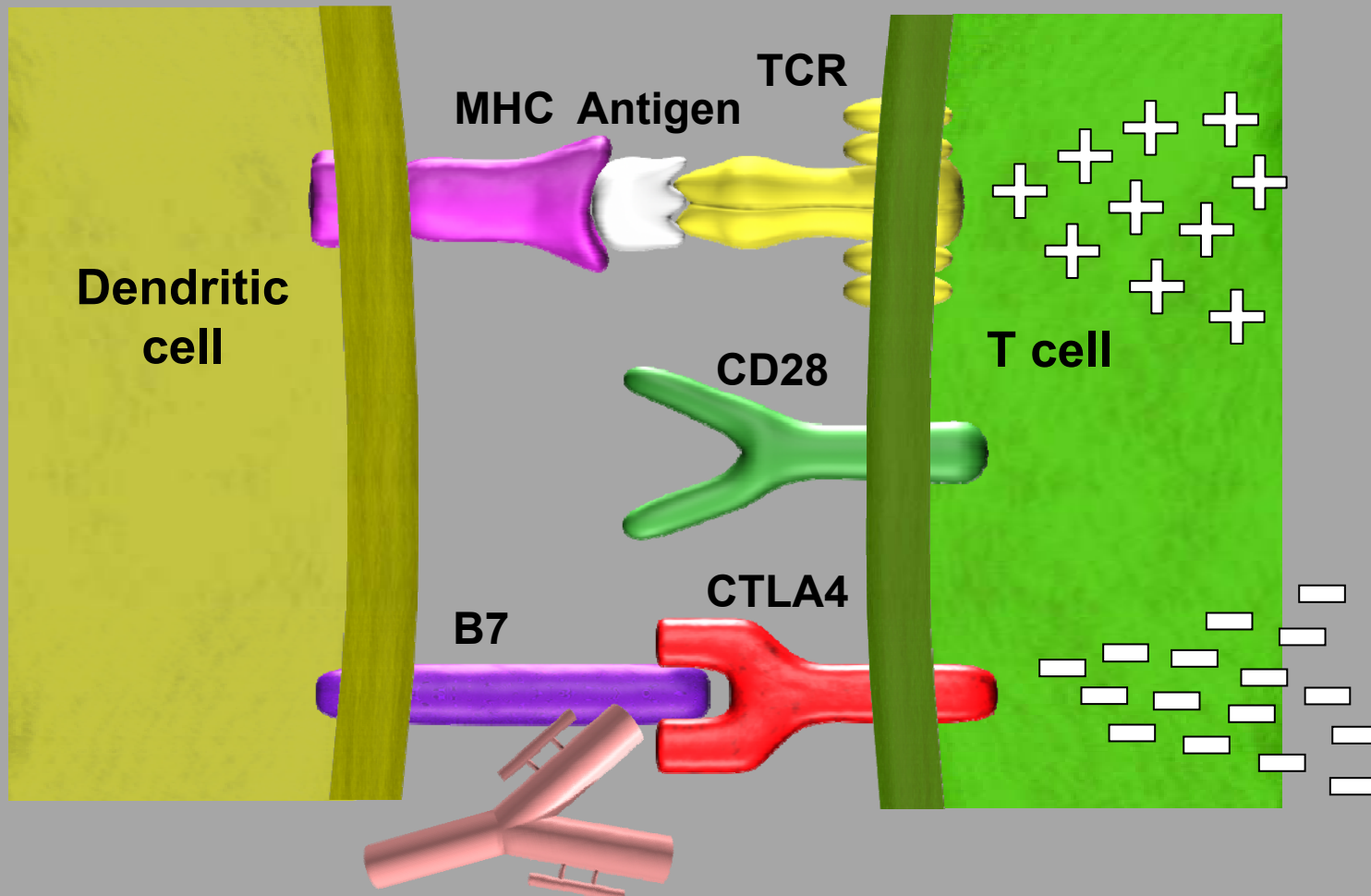


CTLA4 Negatively Modulates T-Cell Activation



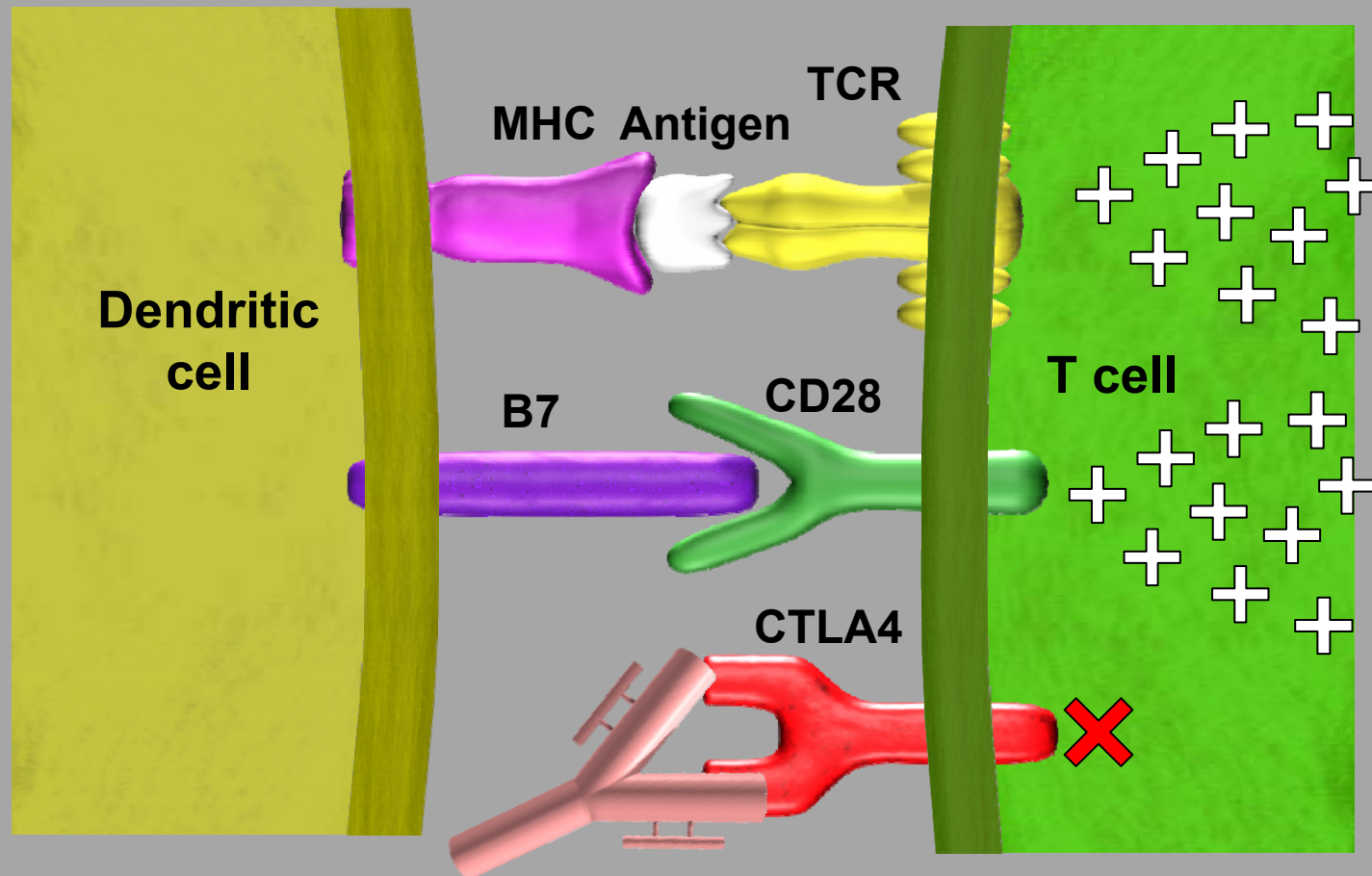
CTLA4 binds B7 with greater affinity than does CD28 and sends an inhibitory signal to the T cell.

Rationale for CTLA4 Blockade— Releasing a Brake for T-Cell Activation



Antibody to CTLA4 prevents interaction with B7.

Rationale for CTLA4 Blockade— Releasing a Brake for T-Cell Activation

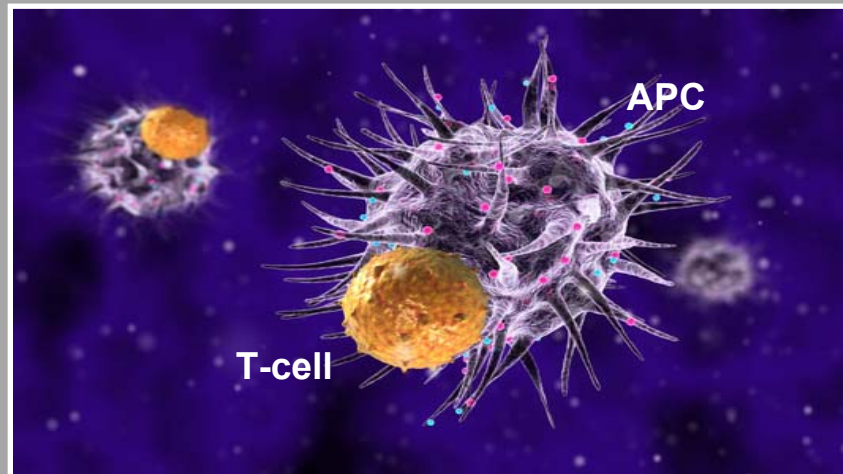


Antibody to CTLA4 prevents interaction with B7 and blocks the inhibitory signal.

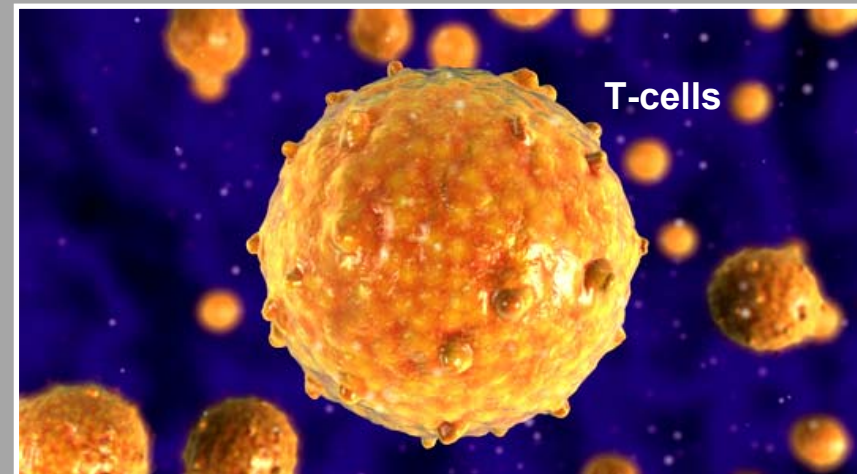
The Desired T-cell Response to Tumours



Steps 1 and 2



1 - T-cell activation



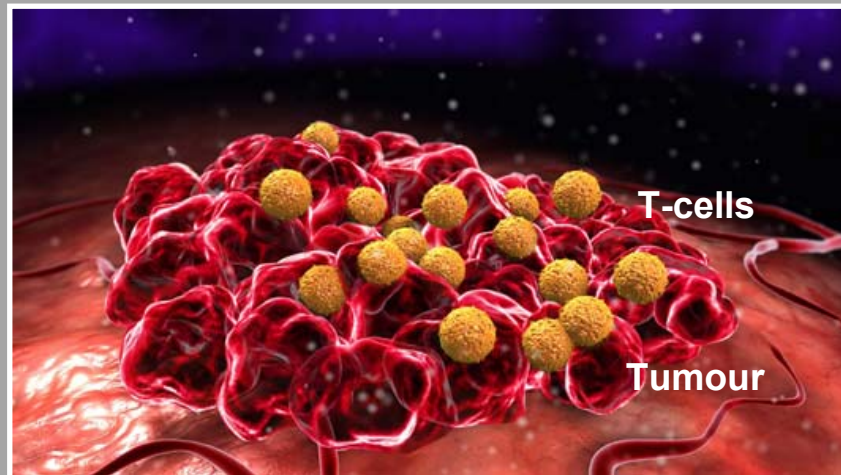
2 - T-cell proliferation

APC=Antigen presenting cell

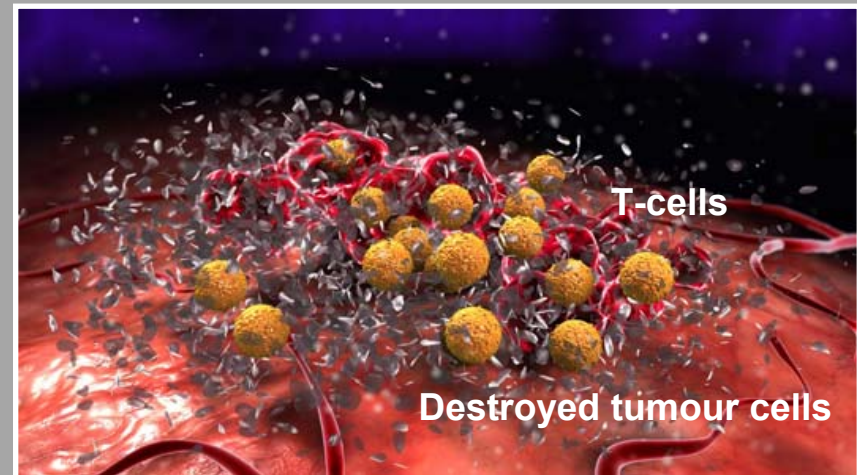
The Desired T-cell Response to Tumours



Steps 3 and 4



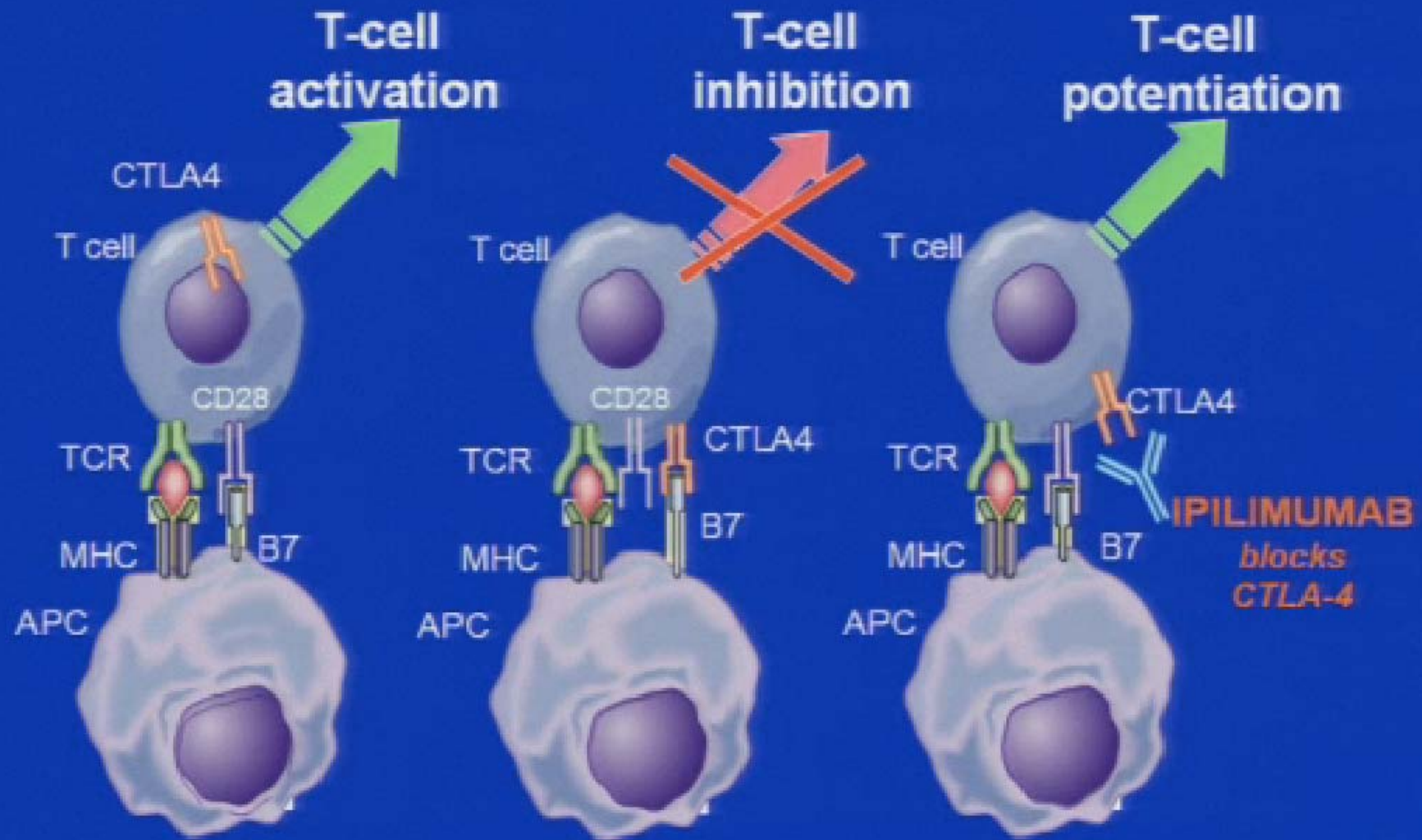
3 - Infiltration of tumour site



4 - Tumour cell destruction

However – tumours have the ability to evade the immune system, and T-cell activation is under regulatory control. Immunotherapeutic strategies aim to enhance this natural response

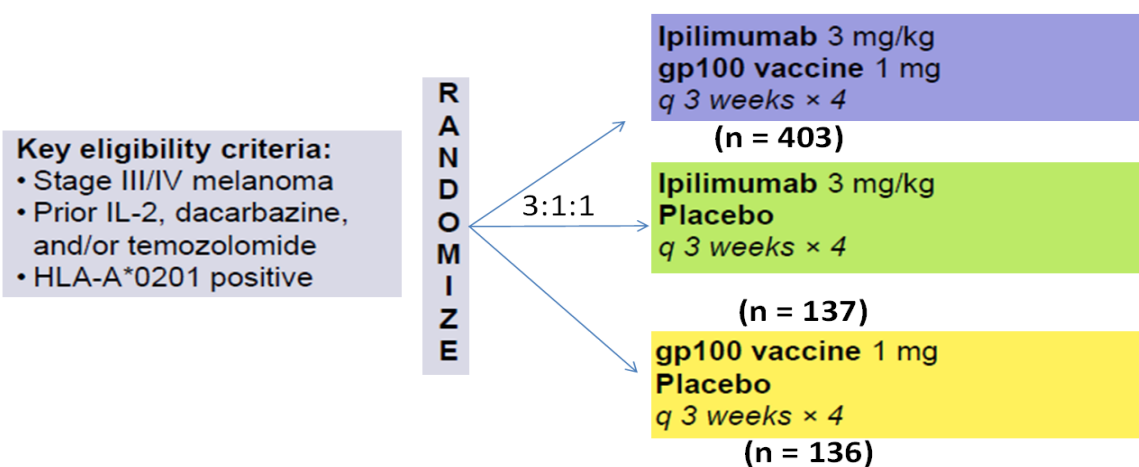
Ipilimumab: Mechanism of Action



Ipilimumab haalt “rem” weg, hierdoor T-cel activatie



Phase III Trial of Ipilimumab Plus gp100 Vaccine Versus gp100 Vaccine Versus Ipilimumab as Second-line Therapy in Advanced Melanoma: Treatment Schema



Primary endpoint: best ORR (original), changed to OS before unblinding/analysis

Secondary endpoints include: best ORR, duration of response, PFS, TTP

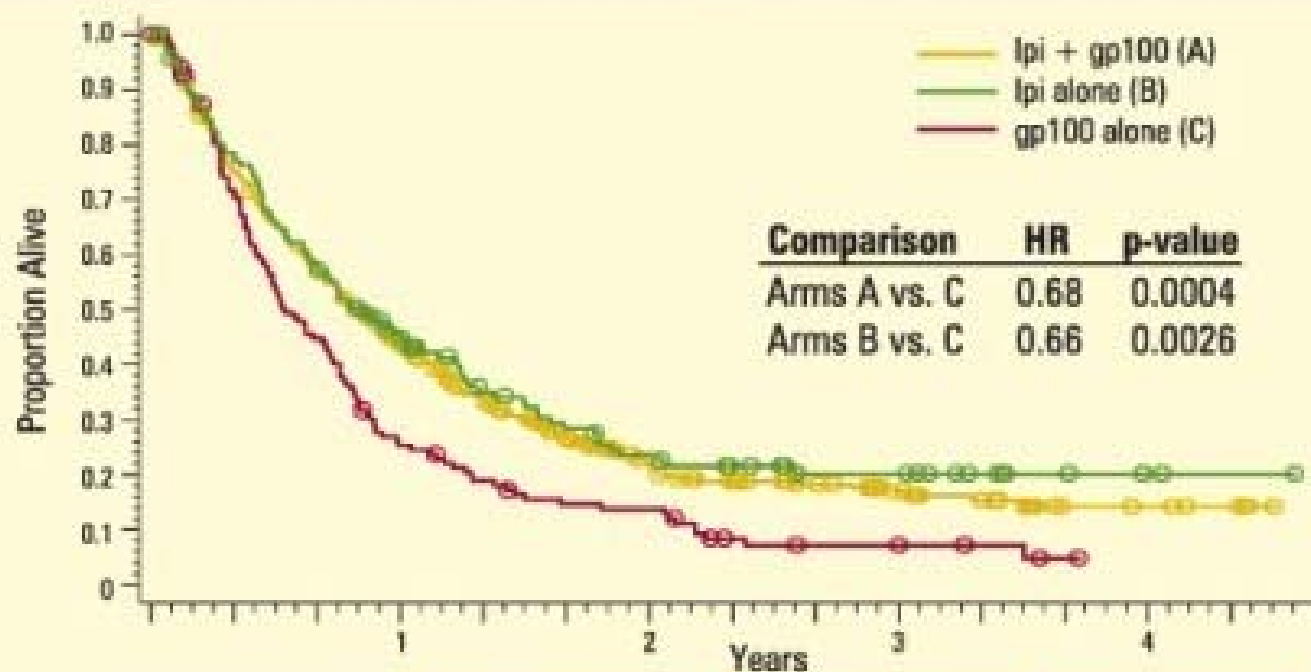


Phase III Trial of Ipilimumab Plus gp100 Vaccine Versus gp100 Vaccine Versus Ipilimumab as Second-line Therapy in Advanced Melanoma: Efficacy

	Ipilimumab/ gp100 (Arm A) (n = 403)	Ipilimumab/ Placebo (Arm B) (n = 137)	gp100/ Placebo (Arm C) (n = 136)	Arm A vs. Arm C	Arm B vs. Arm C	Arm A vs. Arm B
Best Overall Response Rate	6%	11%	1.5%	$P = .0433$	$P = .0012$	$P = .0402$
Disease Control Rate	20%	28.5%	11%	$P = .0179$	$P = .0002$	$P = .0429$
Median Overall Survival	10.0 months	10.1 months	6.4 months	HR 0.68 (95% CI, 0.55-0.85) $P = .0004$	HR 0.66 (95% CI, 0.51-0.87) $P = .0026$	HR 1.04 (95% CI, 0.83-1.30) $P = .7575$
Survival Rate						
1 year	44%	46%	25%	NR	NR	NR
2 years	22%	24%	14%	NR	NR	NR



Kaplan-Meier Analysis of Survival



Survival Rate	lpi + gp100 403 patients	lpi + pbo 137 patients	gp100 + pbo 136 patients
1 year	44%	46%	25%
2 years	22%	24%	14%

Bijwerkingen



Phase III Trial of Ipilimumab Plus gp100 Vaccine Versus gp100 Vaccine Versus Ipilimumab as Second-line Therapy in Advanced Melanoma: Adverse Events

Adverse Events	Ipilimumab/gp100 (n = 380)	Ipilimumab/Placebo (n = 131)	gp100/Placebo (n = 132)
Treatment Related			
All grades	89%	80%	79%
Grade 3/4	17%	23%	11%
Deaths	2%	3%	1.5%
Immune Related (All Grades)			
Dermatologic	40%	43.5%	17%
Gastrointestinal	32%	29%	14%
Endocrine	4%	8%	1.5%
Hepatic	2%	4%	4.5%

Bijwerkingen



- Diarrhee (mild/matig)
- Huidproblemen - uitslag
- jeuk
- Vermoeidheid

Minder vaak voorkomend / risico op problemen met

Imuun gemedieerde reacties zoals:

- Huid (dermatitis)
- Darmen (colitis)
- Lever (hepatitis)
- Ogen (wazig/dubbel zien)

Samenvatting auto-immuun effecten Ipilimumab



- Patient-educatie belangrijk
- Dokter moet eraan denken (dienstdoend oncoloog kan altijd gebeld worden!)
- Auto-immuun effecten zijn te behandelen en reversibel binnen 2-6 wkn
- Ernstige complicaties zijn zeldzaam

Toediening



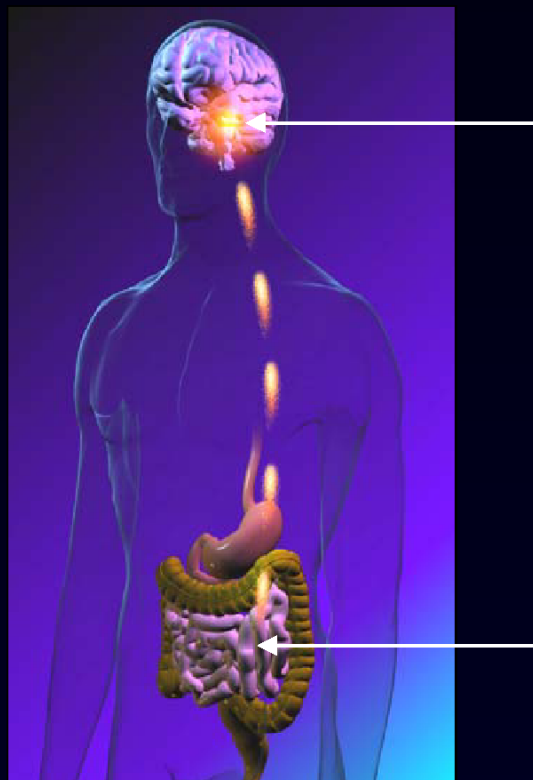
Yervoy 3mg/kg intra-veneus gegeven
gedurende 90 minuten (gebruik in-line filter)
elke 3 weken voor een totaal aantal van
4 kuren



Anti-emetica wederom verbeterd??



Anatomy of CINV



Brain Stem Vomiting Center

- Area postrema
 - Chemoreceptor trigger zone (CTZ)
- Nucleus tractus solitarius
- Dorsal motor nucleus of the vagus nerve
- **Substance P/NK₁ receptors¹**
- Serotonin/5-HT₃ receptors²

GI Vagal Afferent Nerve Fibers

- **Serotonin/5-HT₃ receptors²**
- Substance P/NK₁ receptors¹

1. Diemunsch P et al. *Drugs*. 2000;60:533–546.

2. Grunberg SM et al. *N Engl J Med*. 1993;329:1790–1796.

Illustration by Kirk Moldoff.

Anti-emetisch schema

Nederlandse richtlijn misselijkheid en braken¹

Cisplatinum bevattende chemotherapie:

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
aprepitant	125 mg	80 mg	80 mg	geen
Dexamethason	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg
5HT3-RA	Ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of i.v. Ondansetron 1 dd 16 mg supp Granisetron 2 dd 1 mg p.o. Tropisetron 1 dd 5 mg p.o. of i.v.	geen	geen	geen

Antracycline in combinatie met cyclofosfamide:

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
aprepitant	125 mg	80 mg	80 mg	geen
Dexamethason	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg
5HT3-RA	Ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of i.v. Ondansetron 1 dd 16 mg supp Granisetron 2 dd 1 mg p.o. Tropisetron 1 dd 5 mg p.o. of i.v.	geen	geen	geen

1. bron: www.pallialine.nl, herziene richtlijn misselijkheid en braken, versie 29 januari 2009

0711EMD10NL37500710



Postbus 581, 2003 PC Haarlem,
Telefoon 023 - 5153153, www.msd.nl.



Behandel optie: 3 dagelijkse dosis per chemotherapie cyclus



- Aprepitant wordt gegeven gedurende 3 dagen als deel van een behandeling dat ook een 5-HT₃ receptor antagonist en een corticosteroid bevat.
- De aanbevolen dosis is fosaprepitant dimeglumine (115 mg IV) of aprepitant (125 mg PO) op Dag 1 en aprepitant (80 mg PO) op Dag 2 en 3.

Day 1 Prechemotherapy		Day 2	Day 3
	or		
IVEMEND^a 115 mg IV 30 minutes prior to chemotherapy		EMEND^b 125 mg capsule PO 1 hour prior to chemotherapy	EMEND^b 80 mg capsule PO once daily in the A.M.

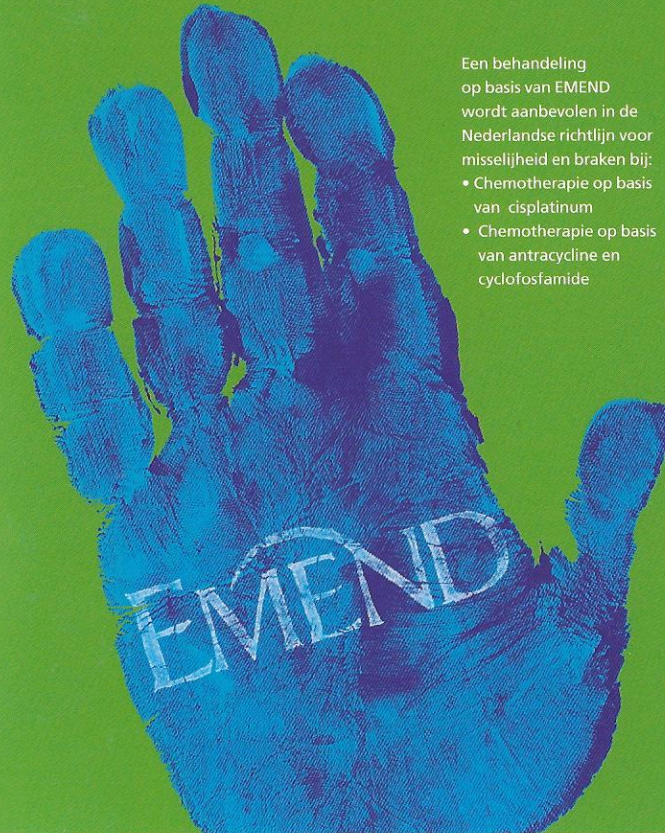
^aCapsules shown not actual size.
IV=intravenously; PO=orally.

NIEUW: IVMEND 150 mg

Start met een anti-emetisch regime inclusief een

Eénmalige dosering IVMEND 150 mg voor 5 dagen bescherming

Help misselijkheid en braken* te stoppen voordat het begint



Een behandeling
op basis van EMEND
wordt aanbevolen in de
Nederlandse richtlijn voor
misselijkheid en braken bij:

- Chemotherapie op basis
van cisplatinum
- Chemotherapie op basis
van antracycline en
cyclofosfamide

*als gevolg van chemotherapie

EMEND® **IVMEND®**
(aprepitant, MSD) (fosaprepitantdimeglumine, MSD)

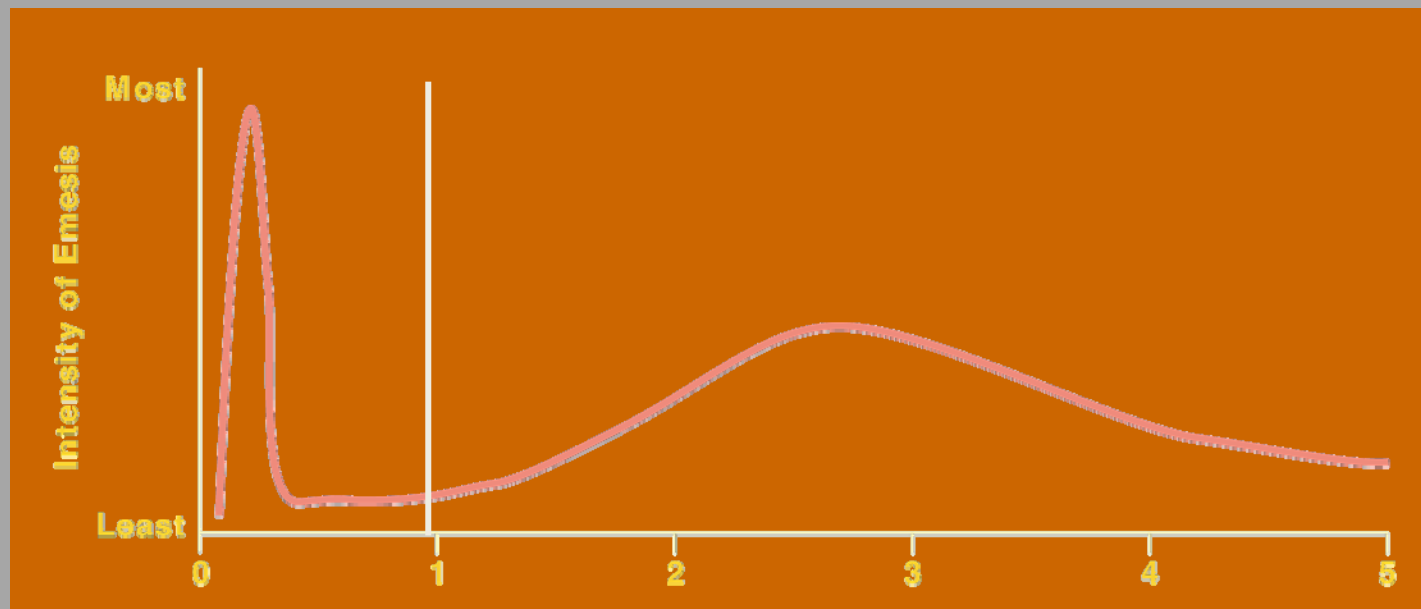
Preventie vanaf de start



Fosaprepitant / IVEMEND ®



- Eenmalige dosering IVEMEND 150 mg voor 5 dagen bescherming



Study design (EASE—017 Trial)



All patients received their first chemotherapy cycle that included cisplatin ≥ 70 mg/m²
(N=2,322)

Regimen with single-dose IV fosaprepitant dimeglumine (fosaprepitant 150 mg, ondansetron, and dexamethasone)
(n=1,147)

Regimen with 3-day aprepitant (aprepitant, ondansetron, and dexamethasone)
(n=1,175)

- Randomized, parallel, double-blind, active-controlled, noninferiority study

Behandel plan (EASE—017)



	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Fosaprepitant Regimen	Fosaprepitant 150 mg IV			
	Dexamethasone 12 mg PO qd	Dexamethasone 8 mg PO qd	Dexamethasone 8 mg PO bid	Dexamethasone 8 mg PO bid
	Ondansetron 32 mg IV			
Aprepitant Regimen	Aprepitant 125 mg PO	Aprepitant 80 mg PO	Aprepitant 80 mg PO	
	Dexamethasone 12 mg PO qd	Dexamethasone 8 mg PO qd	Dexamethasone 8 mg PO qd	Dexamethasone 8 mg PO qd
	Ondansetron 32 mg IV			

Antiemetics administered 30 to 60 minutes before chemotherapy on Day 1; fosaprepitant dimeglumine, aprepitant, and dexamethasone placebo were used to maintain blinding.

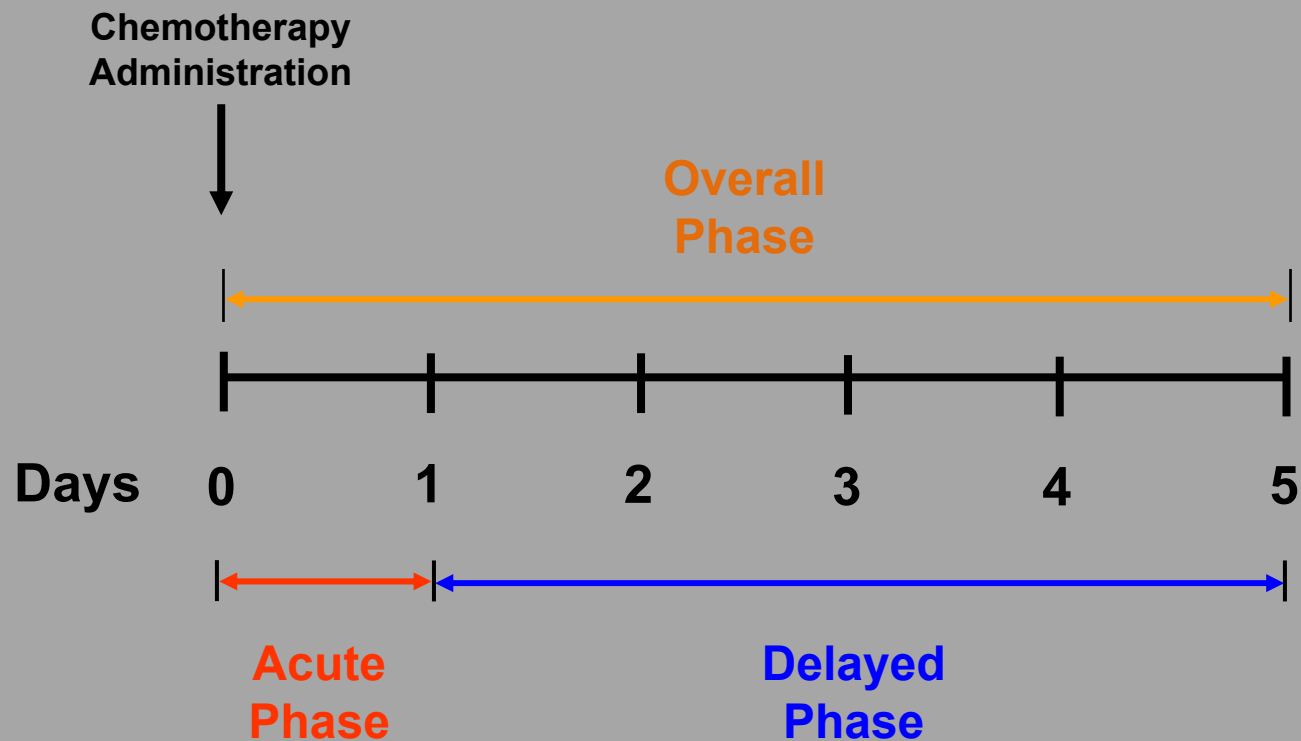
IV=intravenously; PO=orally; qd=once daily; bid=twice daily.

Eindpunten effectiviteit (EASE—017)

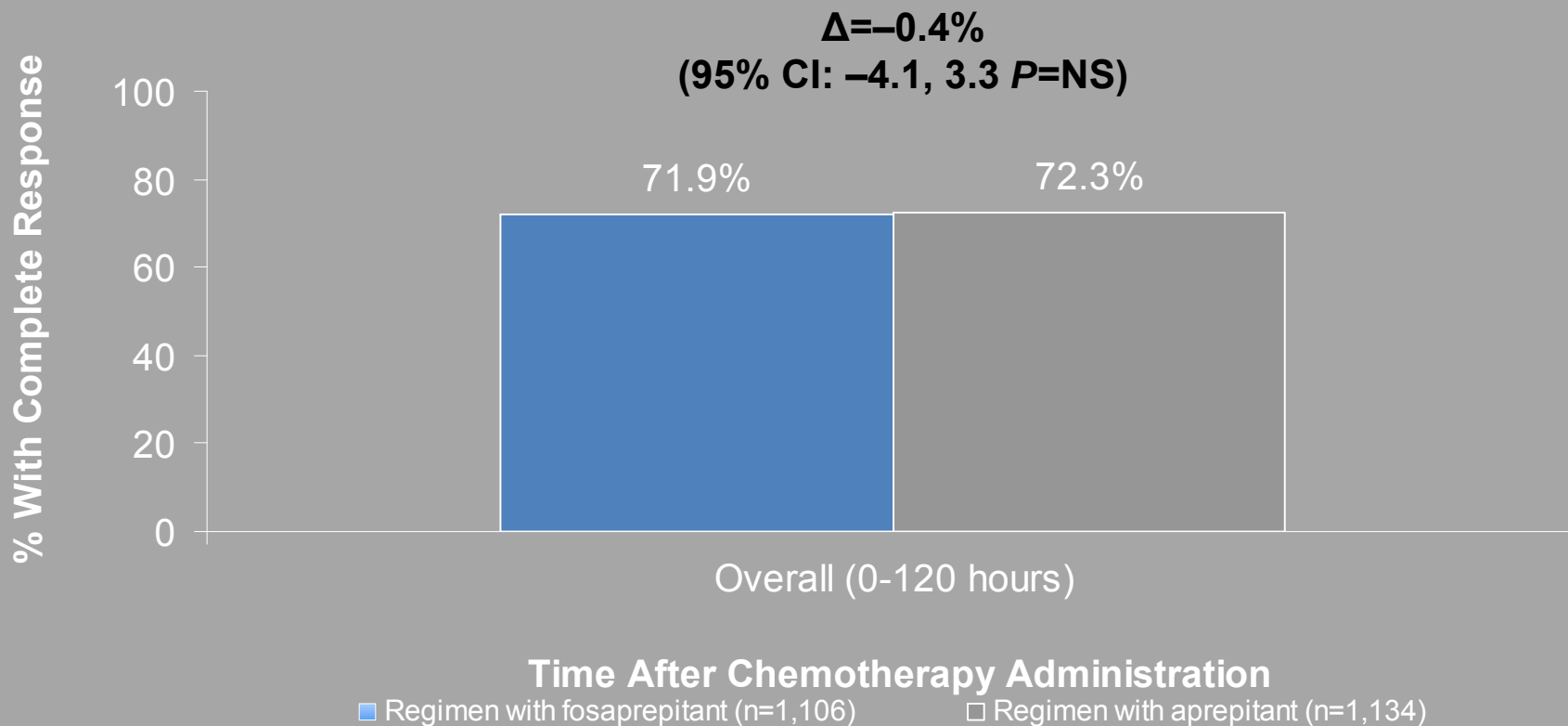


- Primair eindpunt:
 - Patiënten met een **complete respons** in de gehele fase (0–120 uur volgend op cisplatin)
 - Complete respons gedefinieerd als geen braken en geen gebruik van rescue therapie
- Secondaire eindpunten:
 - Patiënten met een **complete respons** in de delayed fase (25–120 uur volgend op cisplatin)
 - Patiënten die niet braken gedurende de gehele fase

Efficacy analysis phases (EASE—017)



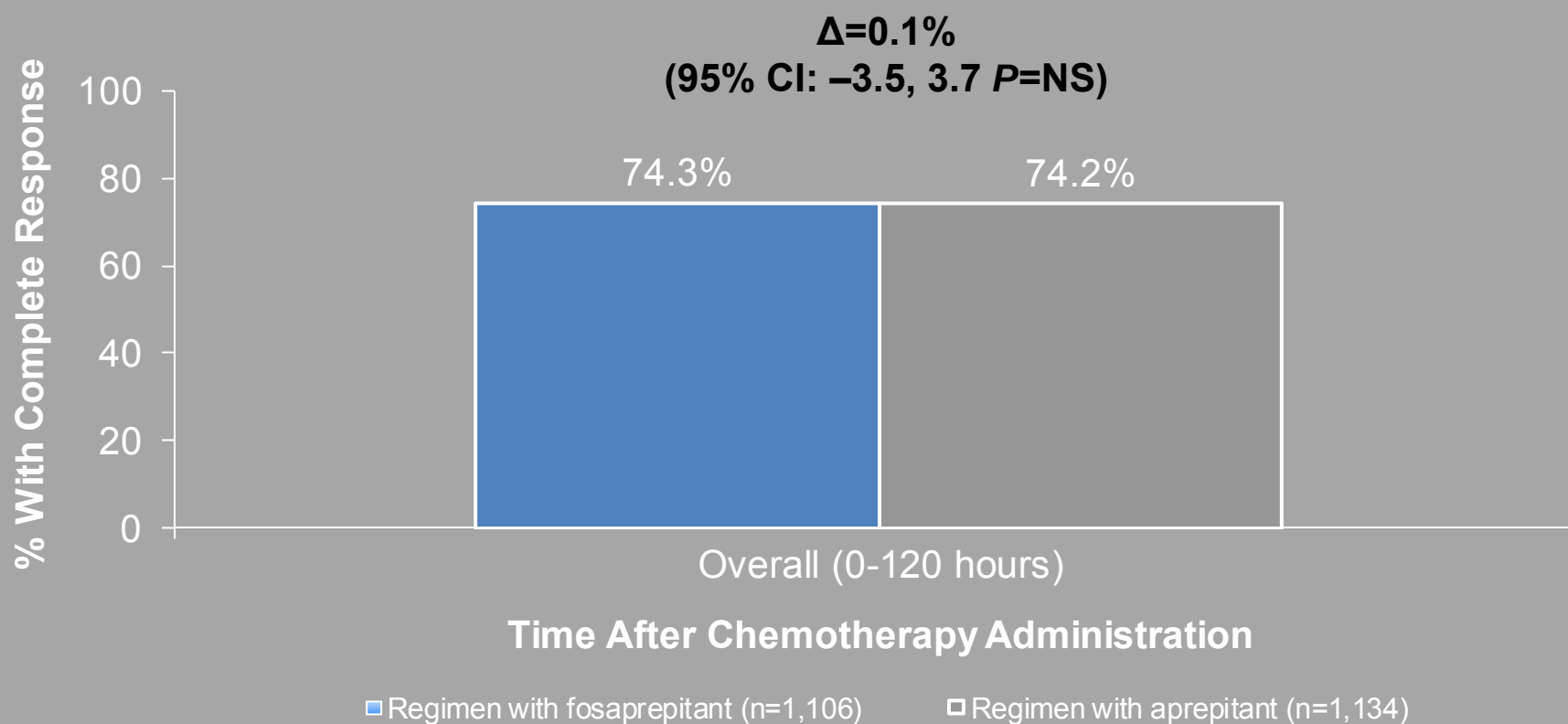
Effectiviteit: complete respons^a in gehele fase (EASE—017)



CI=confidence interval.

^a No emesis and no rescue medication.

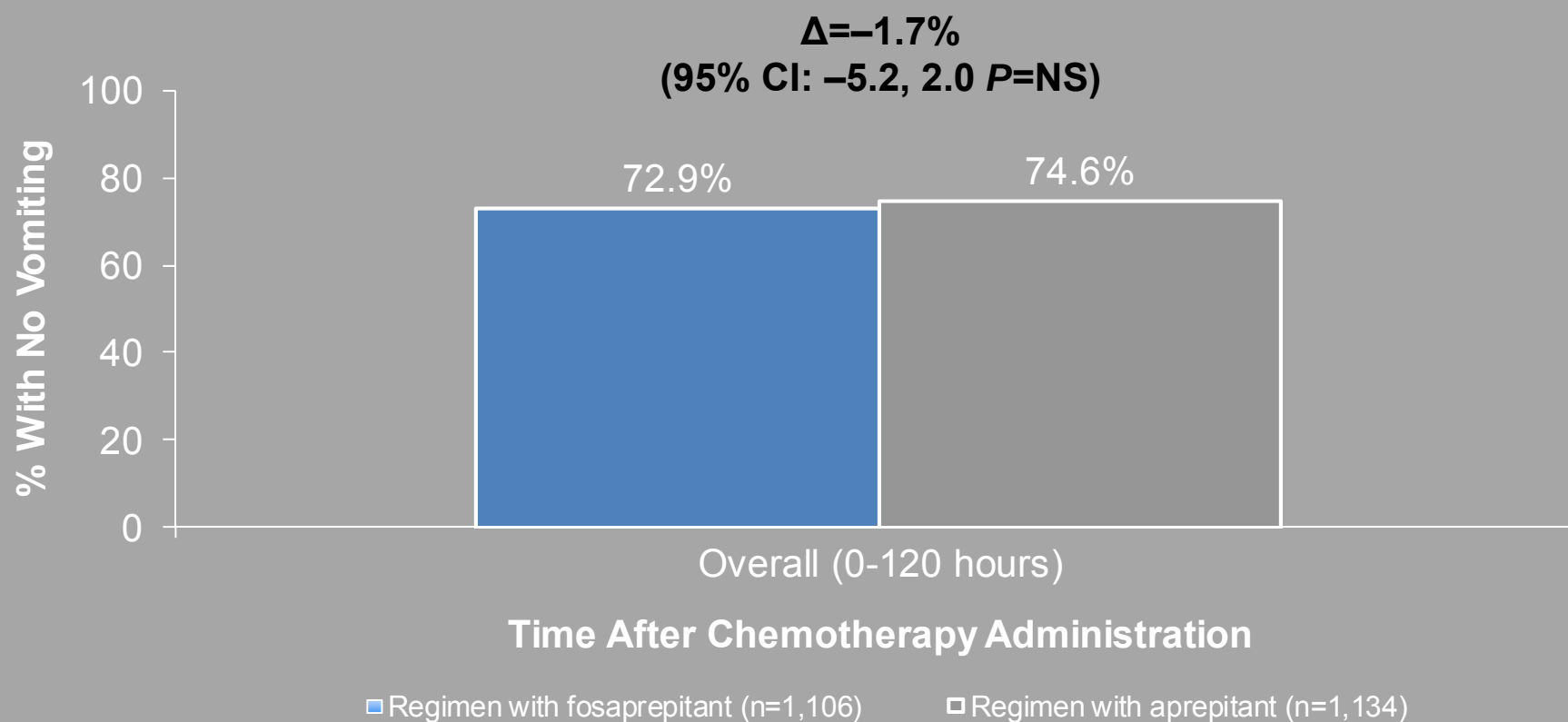
Effectiviteit: complete respons^a in delayed fase (EASE—017 Trial)



CI=confidence interval.

^a No emesis and no rescue medication.

Effectiviteit: geen braken^a in de gehele fase (EASE—017 Trial)



CI=confidence interval.

Dosering en toediening van IVEMEND™ (fosaprepitant dimeglumine)



- **IVEMEND 150 mg** wordt gegeven intraveneus op dag 1 als een infusie gedurende **20 to 30 minuten**, toediening ongeveer 30 minuten voor de chemotherapie.
- Er worden **geen** capsules EMEND™ (aprepitant) meer gegeven op dag 2 en 3.
- IVEMEND **moet** gegeven worden samen met een corticosteroid en een 5-HT₃ antagonist.
 - De aanbevolen dosis van dexamethason met IVEMEND 150 mg verschilt van de aanbevolen dosis met IVEMEND 115 mg op dag 2 en 3.



Aanbevolen dosis voor de preventie van misselijkheid en braken die kan ontstaan bij hoog emetogene chemotherapie



	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
IVEMEND™ (fosaprepitant dimeglumine)	150 mg IV	None	None	None
Dexamethasone ^a	12 mg orally	8 mg orally	8 mg orally bid	8 mg orally bid
Ondansetron ^b	32 mg IV	None	None	None
Granisetron_b	1 mg iv	None	None	None

^aDexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the mornings on Days 2 through 4. The dose of dexamethasone accounts for drug interactions.

^bOndansetron of Granisetron should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1.

IV = intravenously; bid=twice daily.

Verkrijgbare verpakking



**EMEND™ (aprepitant)
for 3-day oral dosing regimen**



**IVEMEND™ (fosaprepitant dimeglumine)
150 mg**



**IVEMEND + EMEND Bipack
115 mg (Day 1) (2x80 mg Days 2 and 3)**

Abraxane[®]



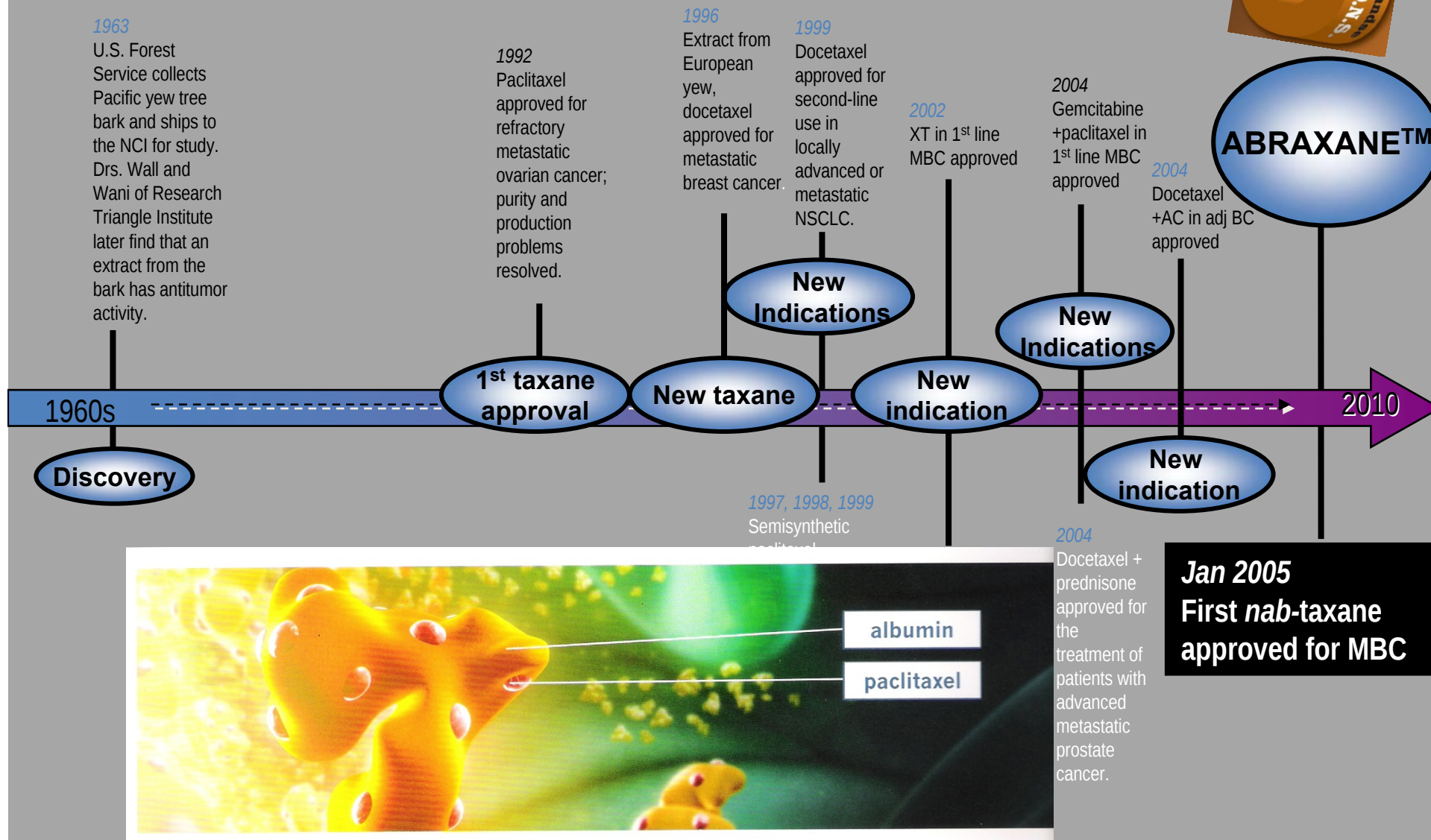
Abraxane[®]
for Injectable Suspension
(paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)
(albumin-bound)

**Beschikbaar in
nederland door
Celgene**

**When fighting metastatic breast cancer*
little things count**



Evolutie van Taxanen in de Oncologie



Abraxane[®] is ontwikkeld om Cremophor-induced Hypersensitivity Reactions te voorkomen



TAXOL[®] (paclitaxel) Injection should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions characterized by dyspnea and hypotension requiring treatment, angioedema, and generalized urticaria have occurred in 2%-4% of patients receiving TAXOL in clinical trials. Fatal reactions have occurred in patients despite premedication. All patients should be pretreated with corticosteroids, diphenhydramine, and H₂ antagonists. (See **DOSE AND ADMINISTRATION**.) Patients who experience severe hypersensitivity reactions to TAXOL should not be rechallenged with the drug.

TAXOL therapy should not be given to patients with solid tumors who have baseline neutrophil counts below 1,500 cells/mm³ and should not be given to patients with Kaposi's sarcoma.

Taxol Package Insert

Limiting the infusion of ABRAXANE to 30 minutes, as directed, reduces the likelihood of infusion-related reactions (see **PRECAUTIONS: Injection Site Reaction**).

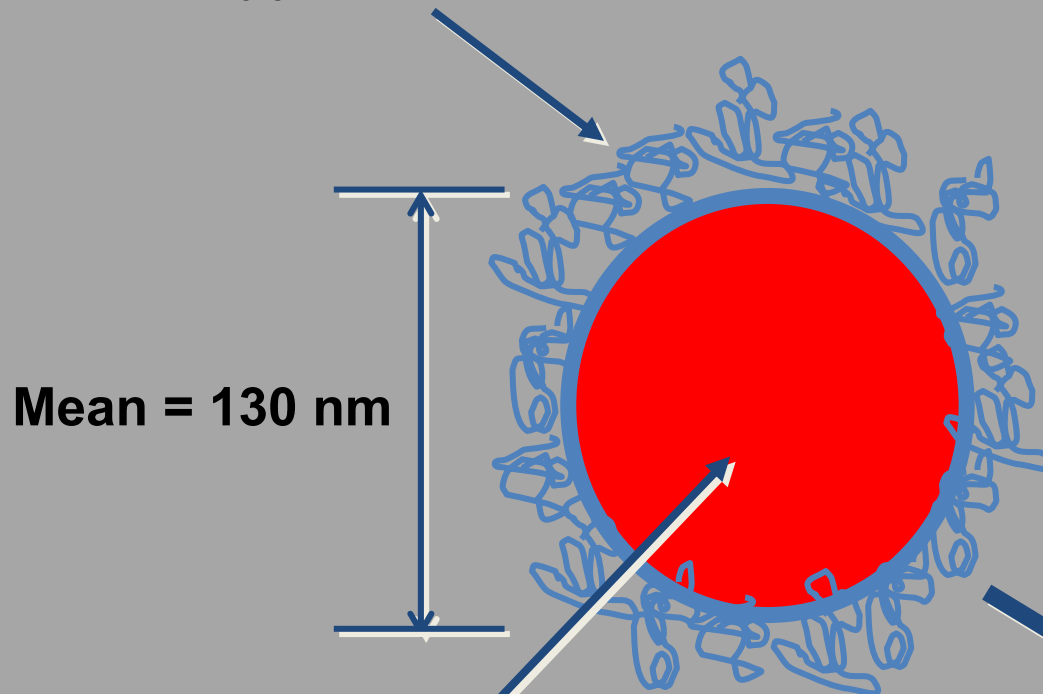
No premedication to prevent hypersensitivity reactions is required prior to administration of ABRAXANE.

Preparation for Intravenous Administration

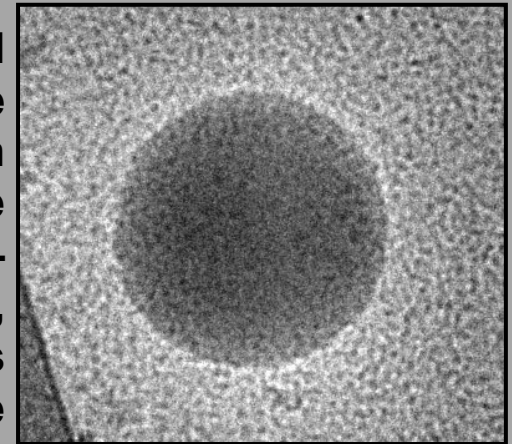
ABRAXANE is supplied as a sterile lyophilized

- “Anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions...have occurred *in 2-4% of patients receiving Taxol in clinical trials*”
- “Fatal reactions have occurred in patients despite premedication”
- “No premedication to prevent hypersensitivity reactions is required prior to administration of Abraxane”

Abraxane[®] is Albumine-gebonden Cremophor-vrije Paclitaxel

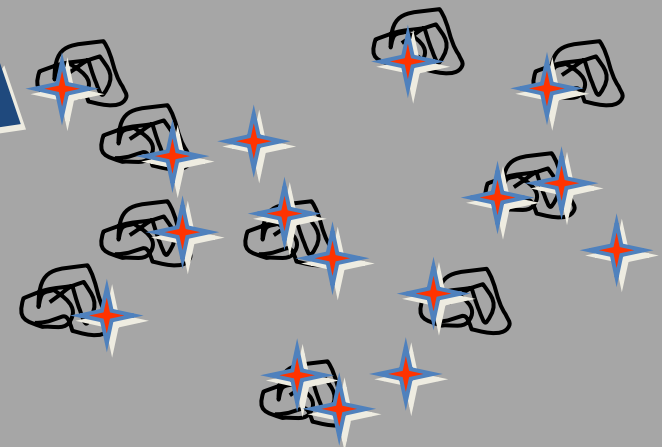


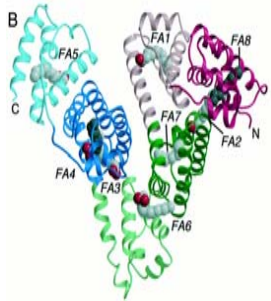
Paclitaxel
exists in the
albumin
particle
in a non-
crystalline,
amorphous
state



Paclitaxel

Concentration dependent
dissociation into
individual paclitaxel-
bound albumin molecules





Abraxane vs Taxol



***nab* Paclitaxel zorgt voor verhoogde Paclitaxel Intensiteit en daardoor voor verbeterde uitkomsten**

	CALGB 9342 ¹ (N = 474)			Pivotal Phase III Trial ² (n=454)		
q3w Regimen	Taxol 175 mg/m ²	Taxol 210 mg/m ²	Taxol 250 mg/m ²	ABRAXAN E 260 mg/m ²	Taxol 175 mg/m ²	
ORR	23%	26%	21%	33%	19%	P =0.001
TTP	3.9	4.1	4.9 P=0.045	5.8	4.2	P=0.006
Neutropenia G-4	34%	44%	53%	9%	22%	P=<0.001
Neuropathy G-3	7%	19%	32%	10%	2%	P=<0.001

¹Winer E, et al. JCO 22: 2061 04

²Gradishar et al. JCO, In-press

Hematologische Bijwerkingen



	Abraxane n=229		Taxol n=225		<i>p</i> - Value*
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Neutropenia	25%	9%	32%	22%	<0.001
Thrombocytope nia	<1%	0%	<1%	0%	0.290
Anemia	<1%	<1%	0%	<1%	0.279
Febrile neutropenia	<1%	<1%	<1%	0%	0.491
Septic deaths	0		0		--

*Cochran-Mantel-Haenszel test based upon all grades.

GI bijwerkingen voor Abraxane en Taxol



Adverse Event	Drug	Percentage of Patients by Grade				<i>P</i> -value*
		1	2	3	4	
Nausea	Taxol	12	8	<1	0	0.039
	Abraxane	19	7	3	0	
Vomiting	Taxol	4	4	1	0	0.022
	Abraxane	10	4	3	<1	
Diarrhea	Taxol	11	3	1	0	0.006
	Abraxane	17	9	<1	0	

Cochran-Mantel-Haenszel test

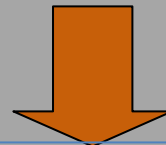
ABRAXANE[®]



Abraxane, *nab* paclitaxel, is de eerste in een nieuwe klasse van Taxanen



Kan zorgen voor transport (gp60) en SPARC binding.
Hierdoor kan er een hogere dosering van het cytostaticum gegeven worden waardoor hogere concentraties in de **tumor** kunnen zorgen voor een beter effect



Potentieel om de Effectiviteit en Veiligheid te verbeteren



Abraxane[®]
for Injectable Suspension
(paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)
(albumin-bound)
BOUND AND DETERMINED



8^e Post O.N.S. Meeting



Hot Topics

Jan Ouwerkerk
Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum