

# 10<sup>e</sup> Post O.N.S. Meeting



Els Meuleman  
Verpleegkundig specialist oncologie  
Slingeland Ziekenhuis Doetinchem



# Breast cancer update



- Update behandelopties bij hormoongevoeligheid
- Update behandelopties bij Her 2 gevoeligheid

# Borstkanker



- 65-70 % hormoongevoelig (HR+ of ER+)
- 15-20% Her2 positief (Her2+)
- 10-15% triple negatief (ER- PR- HER2-)

# Recente uitkomsten studies hormoontherapie



- Atlas studie  
5 jaar versus 10 jaar tamoxifen
- Confirm studie  
500 mg versus 250 mg fulvestran per maand
- Fase 2 studie: Letrozol en CDK 4/6 remmer

# BOLERO 2 studie



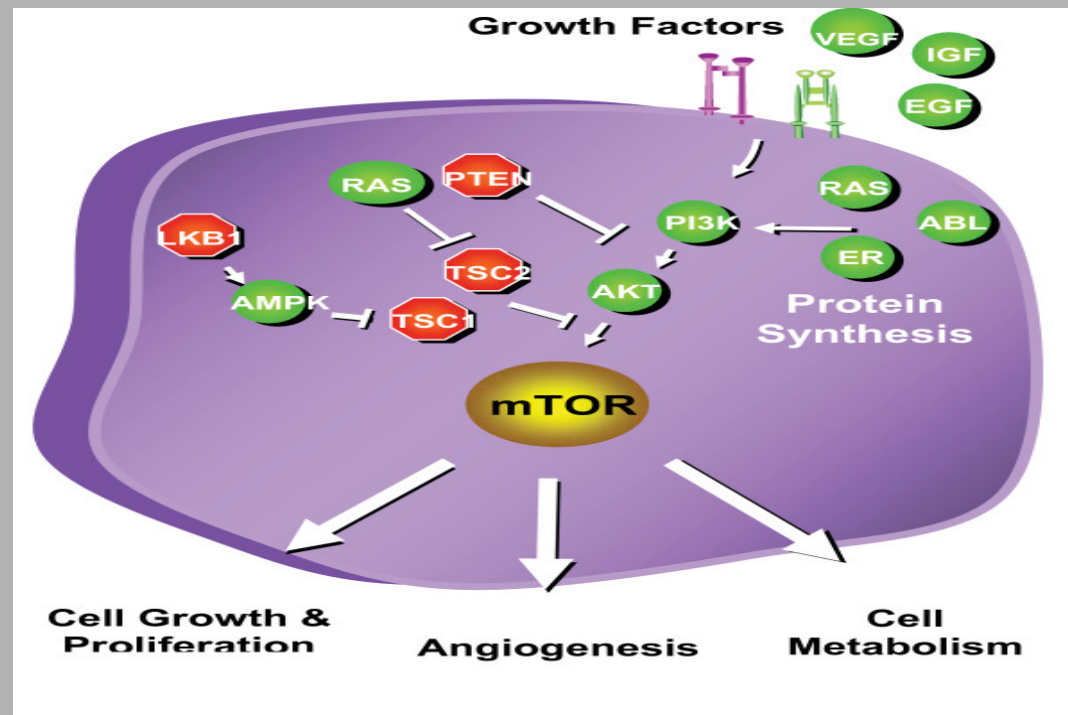
Everolimus (Afinitor) in combinatie met exemestaan bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerd HR+ en Her 2 – borstkanker, nadat de tumor ongevoelig is geworden voor de hormoontherapie letrozol of anastrozol

Resistentie voor hormoontherapie is geassocieerd met activering van het intracellulaire mTOR signaalpad

# mTOR (mammalian target of rapamycin) is een signaalstof



Signaalstof die zich bevindt in cellen  
Indien actief:



# Everolimus



- Is een mTOR remmer
- Verlengt de progressievrije overleving met gemiddeld 6,9 maanden
- Orale therapie (standaard dosering is 10 mg eenmaal daags in combinatie met exemestaan 25 mg eenmaal daags)
- Effectief, maar wel bijwerkingen

# Bijwerkingen Everolimus

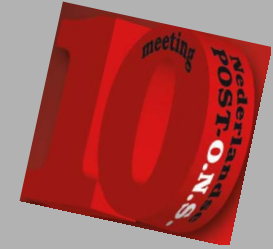


- Stomatitis
- Huiduitslag
- Niet infectieuze pneumonitis
- Vermoeidheid
- Misselijkheid

Vroeg herkennen en adequate behandeling van de bijwerkingen belangrijk!



# Toekomst everolimus



Probleem bij gebruik kan zijn dat er door een “feedback”compensatie hoger in het signaalpad weer activatie plaatsvindt

Het combineren van everolimus met een middel dat elders in het signaalpad aangrijpt geeft een duale blokkade, dus krachtiger en hopelijk minder bijwerkingen

# Ontwikkelingen Her 2 gevoeligheid



Her 2 als doelwit



De inzet van trastuzumab (Herceptin)  
heeft een tumor met hoog risico  
veranderd in een gemiddeld risico  
Hoe gaan ontwikkelingen verder?

# Studies Her 2 gevoeligheid



## HERA studie

Geven van Herceptin 1 jaar vergeleken met 2 jaar, 2 jaar geen beter effect.

## PHARE studie

Geven van 1 jaar vergeleken met 6 maanden, 6 maanden iets minder resultaat, vooral bij ER- patiënten

1 jaar blijft de standaard

# Herceptin s.c.



## HannaH studie:

Veiligheid en effectiviteit s.c versus i.v  
**s.c. even effectief en veilig**

## PreHer studie:

Voorkeur van patiënten s.c. versus i.v.  
**duidelijke voorkeur voor s.c**

## Nu SafeHer studie:

Gekeken naar veiligheid van zelf  
toediening

# Herceptin s.c.



- Fixed dose: 600 mg/5 ml in 5 minuten s.c
- Geen oplaaddosis
- Via normale injectie of eenmalig systeem
- Moeilijk om te verdelen onder de huid
- Oplossing vinden om elke 3 weken toe te dienen met weinig problemen



# Enhance™ Technology



- Hylenex™ ontwikkeld door Halozyme Therapeutica
- rHuPH20
  - Recombinant human hyaluronidase

Hierdoor is het mogelijk:

- Grotere hoeveelheden vloeistof onder de huid te injecteren zonder stress voor het weefsel



# Herceptin subcutaan + Hyaluronidase



Zorgt voor een tijdelijke afbraak van hyaluronan (zorgt normaal voor een blokkade van vast weefsel) waardoor er in het subcutane weefsel ruimte ontstaat voor grotere hoeveelheden subcutaan injecteren van vloeistoffen

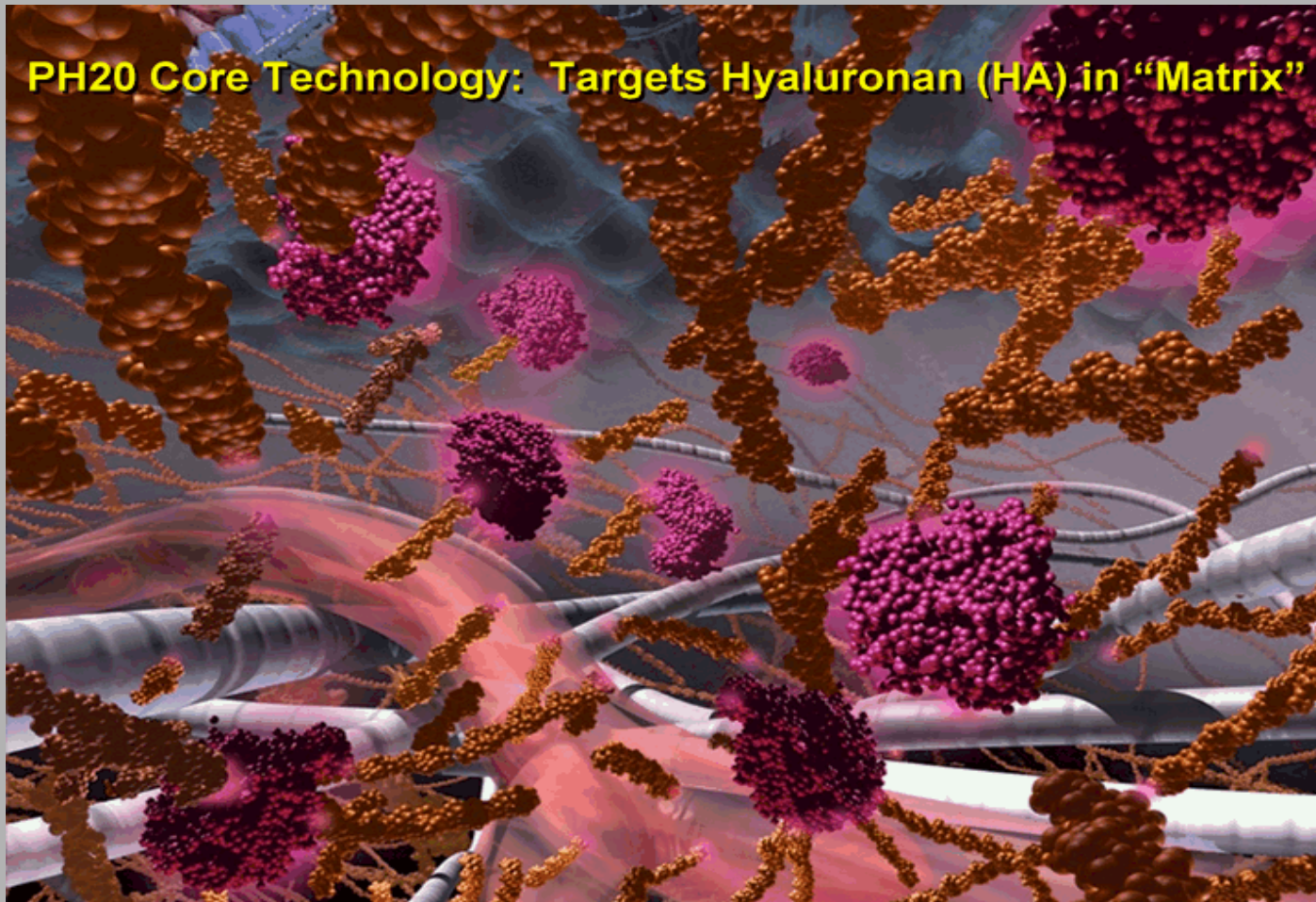


# Normale vaste weefselstructuur





Door hyaluronidase  
ontstaat er  
ruimte in het normale weefsel



Hierdoor mogelijk om grotere hoeveelheid  
vloeistof subcutaan te injecteren



**PH20 Core Technology: Targets Hyaluronan (HA) in "Matrix"**



# Weefsel na 24-48 uur



# Herceptin s.c.



Registratie later dit jaar verwacht

## Voordelen

### Patiënt

- Tijdsbesparing
- Minder pijn/ongemak
- Geen toegangsproblemen

### Ziekenhuis

Tijdsbesparing

### Algemeen

- Mogelijkheid tot thuistoediening/ zelf toediening
- Kostenbesparing

# Pertuzumab (Perjeta)



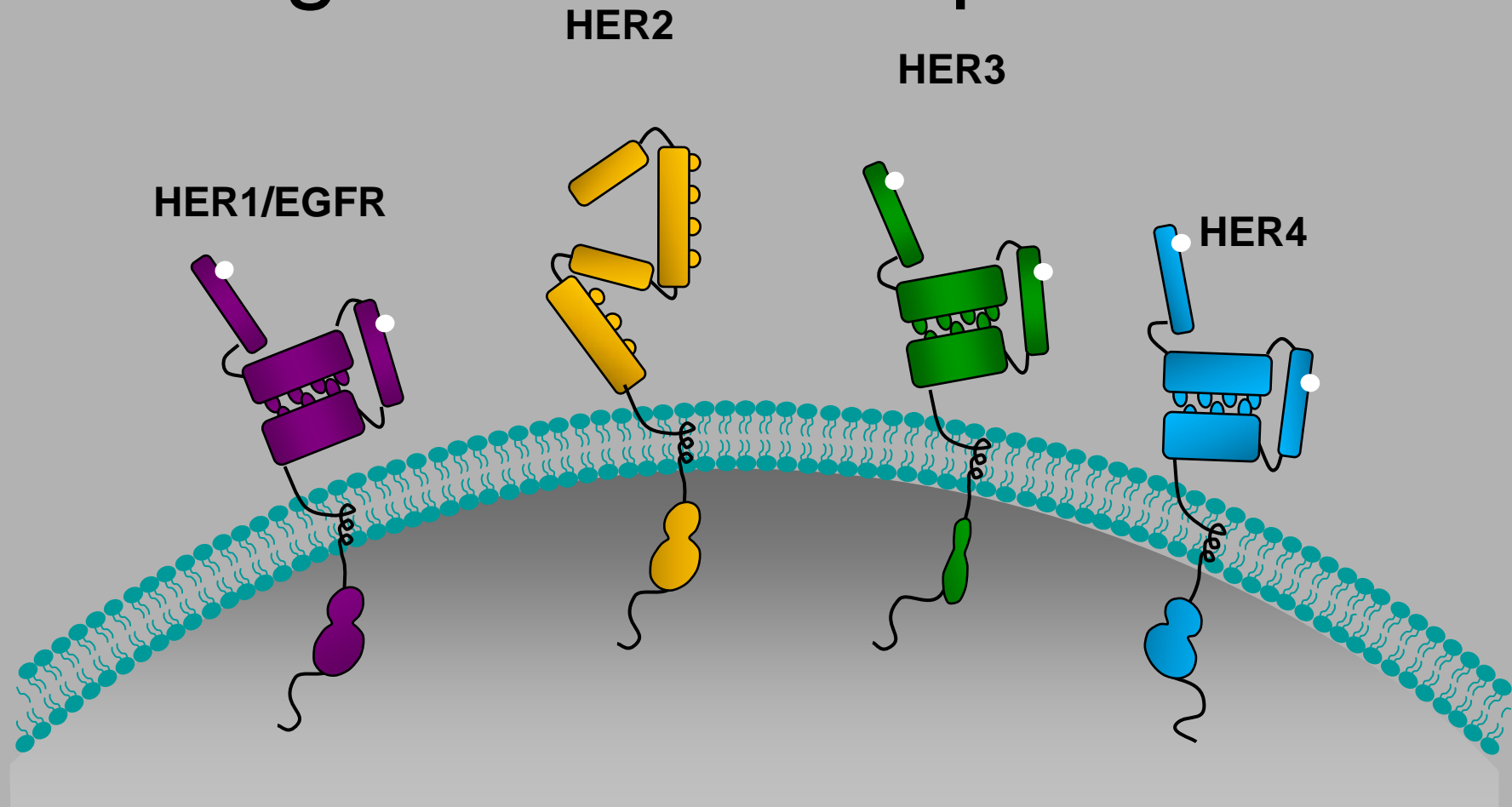
Perjeta is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met Herceptin en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2 positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-resecteerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2 therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gehad.

# Pertuzumab (Perjeta)



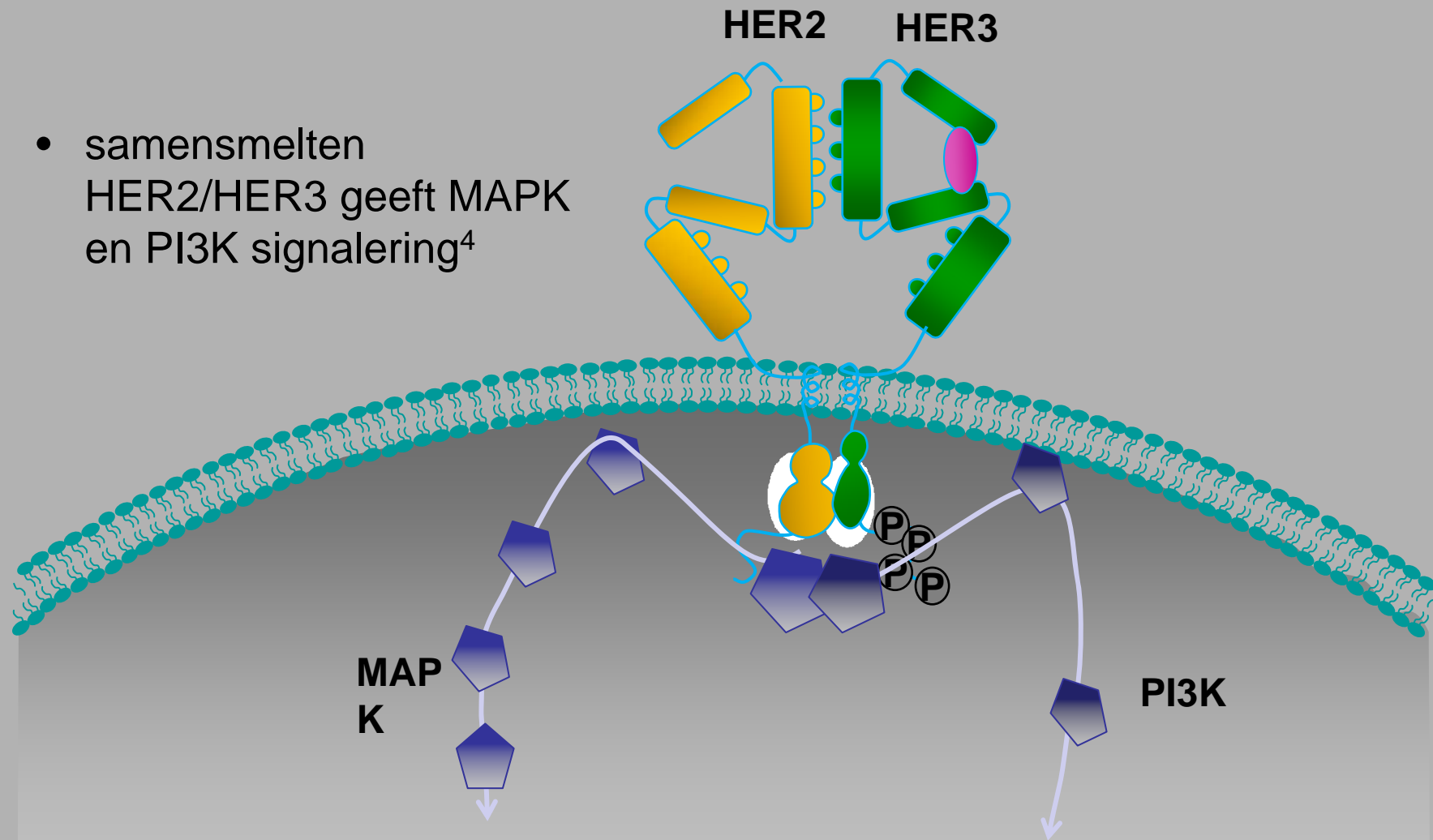
- Monoklonaal antilichaam
- Bindt ook aan HER2 maar op andere plaats aan molecuul, voorkomt samensmelting van HER 2 en HER3
- Progressievrije overleving winst: 6,1 maand
- Totale overlevingswinst: nog niet bekend, mediaan nog niet bereikt, al significante winst

# Humane epidermale groeifactorreceptoren



Baselga J, et al.. Nat Rev Cancer 2009;9:463–475  
Yarden Y, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127–137

- samensmelten  
HER2/HER3 geeft MAPK  
en PI3K signalering<sup>4</sup>



1. Baselga J, et al. Nat Rev Cancer 2009;9:463–475.

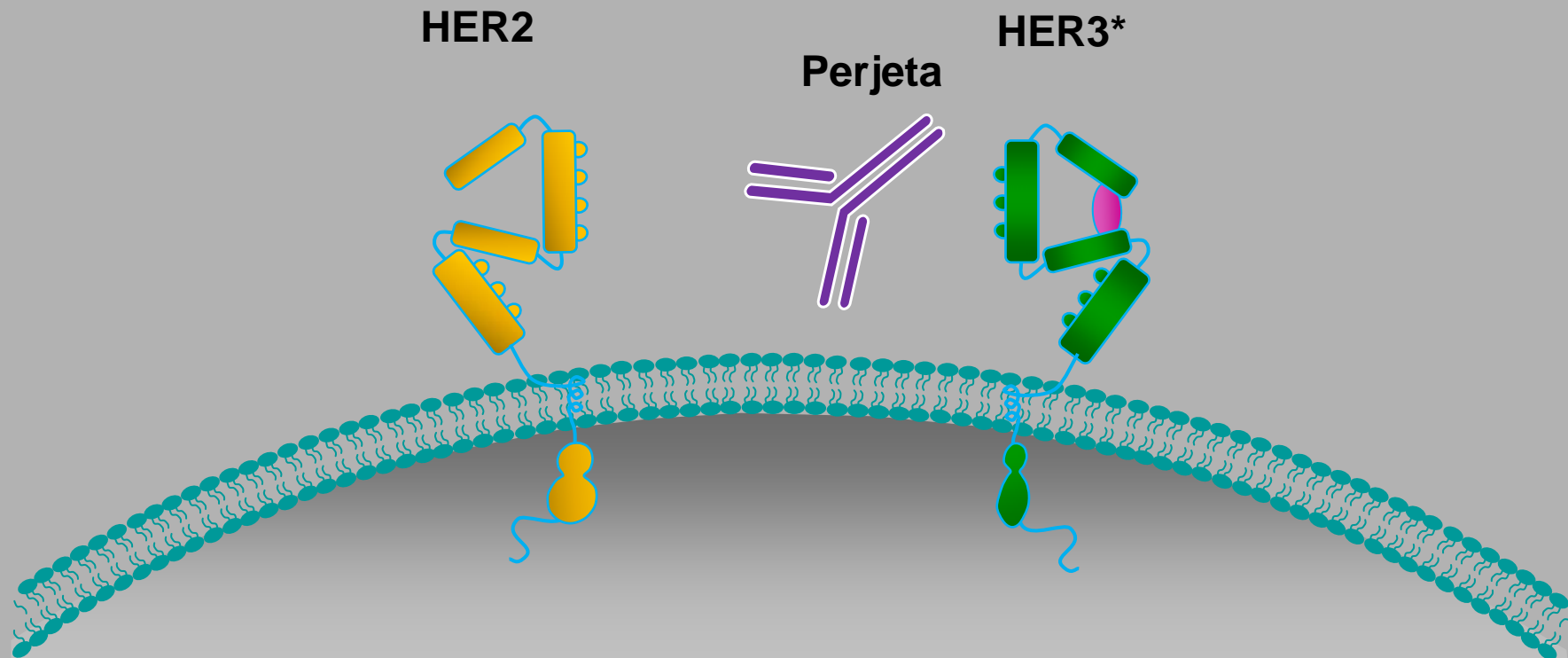
2. Tzahar E, et al. Mol Cell Biol 1996;16:5276–5287.

3. Pinkas-Kramarski, et al. EMBO J. 1996 May 15;15(10):2452-67.

4. SPC Perjeta 2013



# Werkingsmechanisme Perjeta



# Praktisch



- De aanbevolen initiële oplaaddosis van Perjeta is 840 mg toegediend als een 60 minuten durende intraveneuze infusie, om de 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten.
- De geneesmiddelen dienen na elkaar te worden toegediend. Perjeta en Herceptin kunnen in willekeurige volgorde worden gegeven. Wanneer de patiënt docetaxel krijgt, dient dit te worden toegediend **na** Perjeta en Herceptin. Na elke Perjeta-infusie en voor aanvang van een daaropvolgende infusie met Herceptin of docetaxel wordt een observatieperiode van 30 tot 60 minuten aanbevolen

# Bijwerkingen Pertuzumab



- Diarree
- Huiduitslag
- Mucositis
- Neutropenie
  
- Cardiale veiligheid:
  - Incidentie linkerventrikeldisfunctie < 10%
  - 5,4% in de groep behandeld met Perjeta
  - 8,6% in de groep behandeld met placebo

# Pertuzumab (Perjeta)



Midden 2013 beschikbaar

In Nederland  $\pm$  600 patiënten/jaar

Toekomst:

nu indicatie gemetasteerde ziekte  
studie naar adjuvante toepassing?

# Trastuzumab emtansine T-DM1



Nieuwe klasse oncologische middelen:  
antibody-drug conjugates (ADC's)



# Trastuzumab emtansine T-DM1

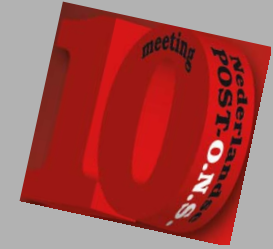


Een antilichaam (trastuzumab)  
gekoppeld aan een  
chemotherapeuticum (emtansine)

Emtansine is zeer toxisch, door  
koppeling aan trastuzumab komt het  
uitsluitend in de Her2 positieve cellen,  
waardoor het bruikbaar is

Zeer doelgerichte therapie

# Trastuzumab emtansine T-DM1



Indicatie:

Patiënten met HER2 positief gemetastaseerd borstkanker die al behandeld zijn met trastuzumab en een taxaan

In studie vergeleken met lapatinib + capecitabine

Langere ziektevrije overleving: 9,6 tegenover 6,4 maanden

Langere totale overleving: 30,9 tegenover 25,1 maanden

# Praktisch



- Infuus 1 x per 3 weken
- Eerste infuus in 90 minuten, nadien 90 minuten observatie
- Volgende infusen in 30 minuten nadien 30 minuten observatie



# Trastuzumab emtansine T-DM1



## Bijwerkingen

minder graad 3-4 bijwerkingen dan in  
controlegroep

minder cardiale bijwerkingen dan  
trastuzumab

- Infusiereacties
- Trombocytopenie
- Perifere neuropathie
- Longproblemen

# Trastuzumab emtansine T-DM1



- In Amerika vanaf februari 2013 beschikbaar (Kadcyla®)
- Europese registratie waarschijnlijk eind dit jaar
- Nederland???

Wat precieze plaats zal zijn nog moeilijk te zeggen

# Toekomst



- Medicamenteuze therapie van mammacarcinoom zeer in beweging
- Grote uitdaging om behandelingen zo effectief mogelijk in te zetten i.v.m. kosten
- Gebruik gaan maken van moleculaire diagnostiek
- Managen van bijwerkingen/therapietrouw belangrijk!!

**MAATWERK LEVEREN**

