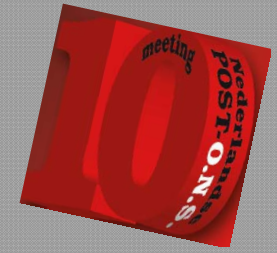


# 10<sup>e</sup> Post O.N.S. Meeting



## Hot Topics

Jan Ouwerkerk  
Research Coördinator Oncologie  
Leids Universitair Medisch Centrum





# Hot Topics 2013



Pearl Moore “ Making a difference “  
International Award for Contributions  
in Cancer Care



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



## 2010

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





# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



2011

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





# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2012



- Abiraterone Zytiga ® Janssen
- Trastuzumab s.c. Herceptin ® Roche
- Regorafenib Bayer
- Crizotinib Xalkori ® Pfizer
- Vandetanib Caprelsa ® AstraZeneca
- Vitamin K1 creme Reconval ® K1 Pharmadab
- Lymphedivas



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2013



Regorafenib bij GIST

Stivarga ®

Bayer

Radium 223

Bayer

Catumaxomab

Removab®

Fresenius

Pertuzumab

Perjeta ®

Roche

Axitinib

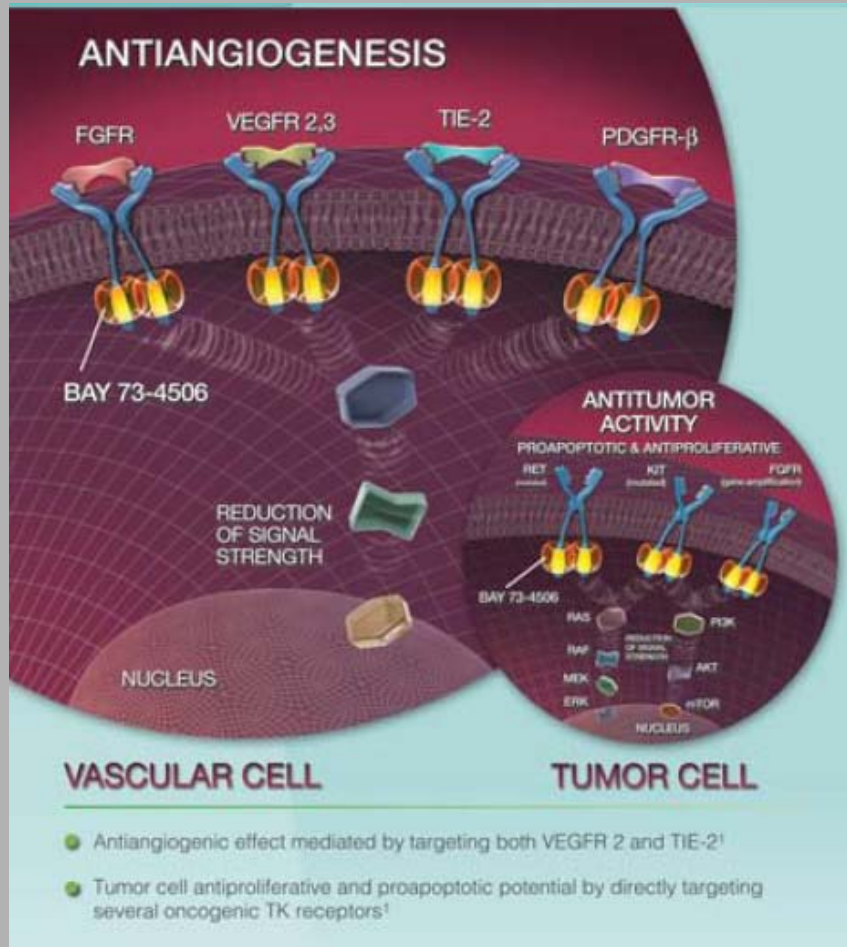
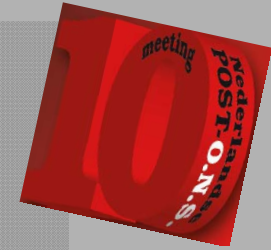
Inlyta ®

Pfizer





# Regorafenib in GIST tumoren



- Sterke multi-kinase inhibitor/remmer die doelgericht werkt op 3 verschillende targets:
  - \* angiogenese
  - \* stroma
  - \* oncogene receptor tyrosine kinase
- Anti-angiogenese effect op VEGFR2 en TIE2
- Regorafenib heeft een anti-tumor effect door op verschillende doelen tegelijkertijd te werken, zoals KIT and RET

# Veel signaal transductiewegen worden geactiveerd in Colo Rectaal Kanker



- Multiple pathways implicated in CRC, including:<sup>1-3</sup>
  - EGF / EGFR
  - VEGF / VEGFR
  - PDGF / PDGFR
  - FGF / FGFR
  - Downstream pathways:
    - RAS–RAF–MEK–ERK
    - PI3K–PTEN–AKT–mTOR

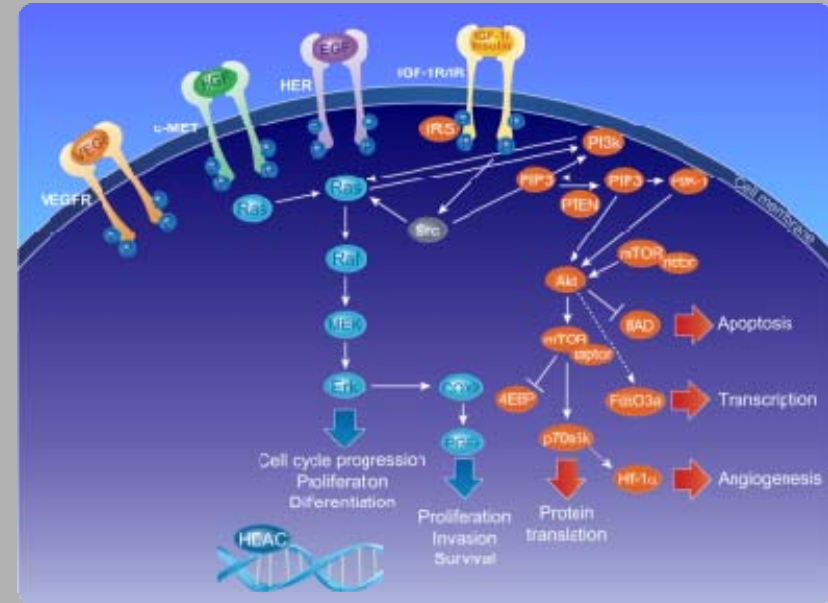


Figure adapted from Siena S *et al* 2009<sup>2</sup>

- Hierdoor is er een reden om een multitarget medicijn te geven nadat er progressie is geconstateerd

1. Macarulla T *et al. Clin Colorectal Cancer* 2006
2. Siena S *et al. J Natl Cancer Inst* 2009
3. Kopetz S *et al. J Clin Oncol* 2010



# Werkings mechanisme van regorafenib (BAY 73-4506)



- **Regorafenib remt multiple cell-signaling kinases:**

- Angiogenic

- VEGFR1–3, TIE2

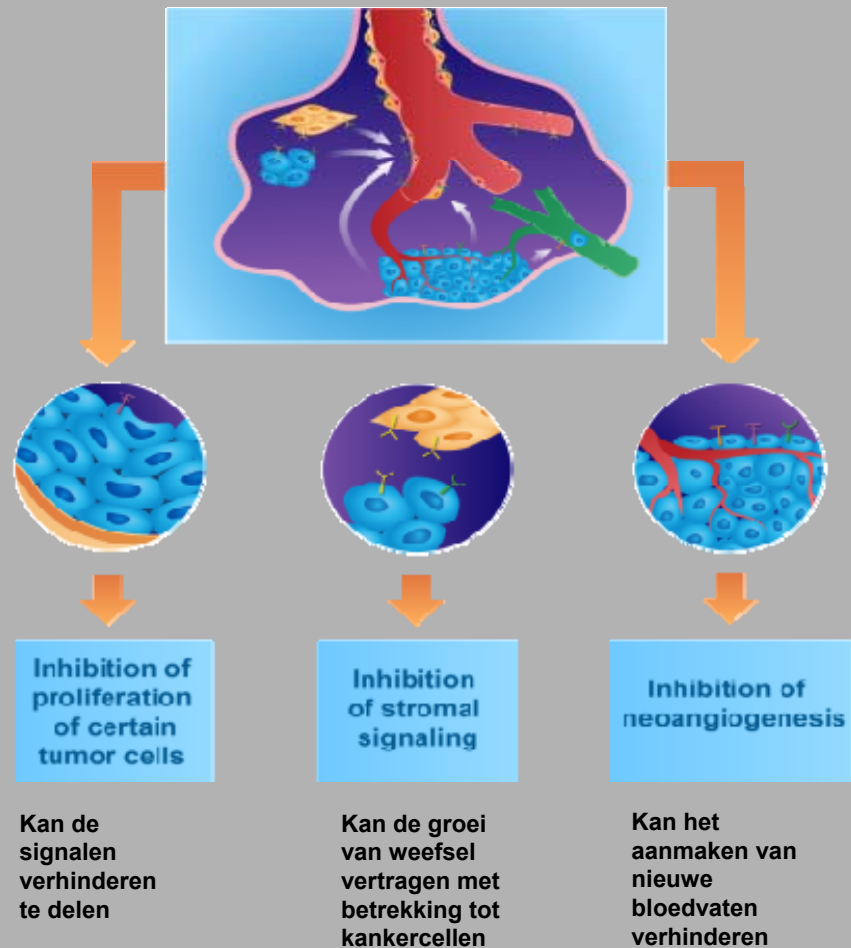
- Stromal

- PDGFR- $\beta$ , FGFR

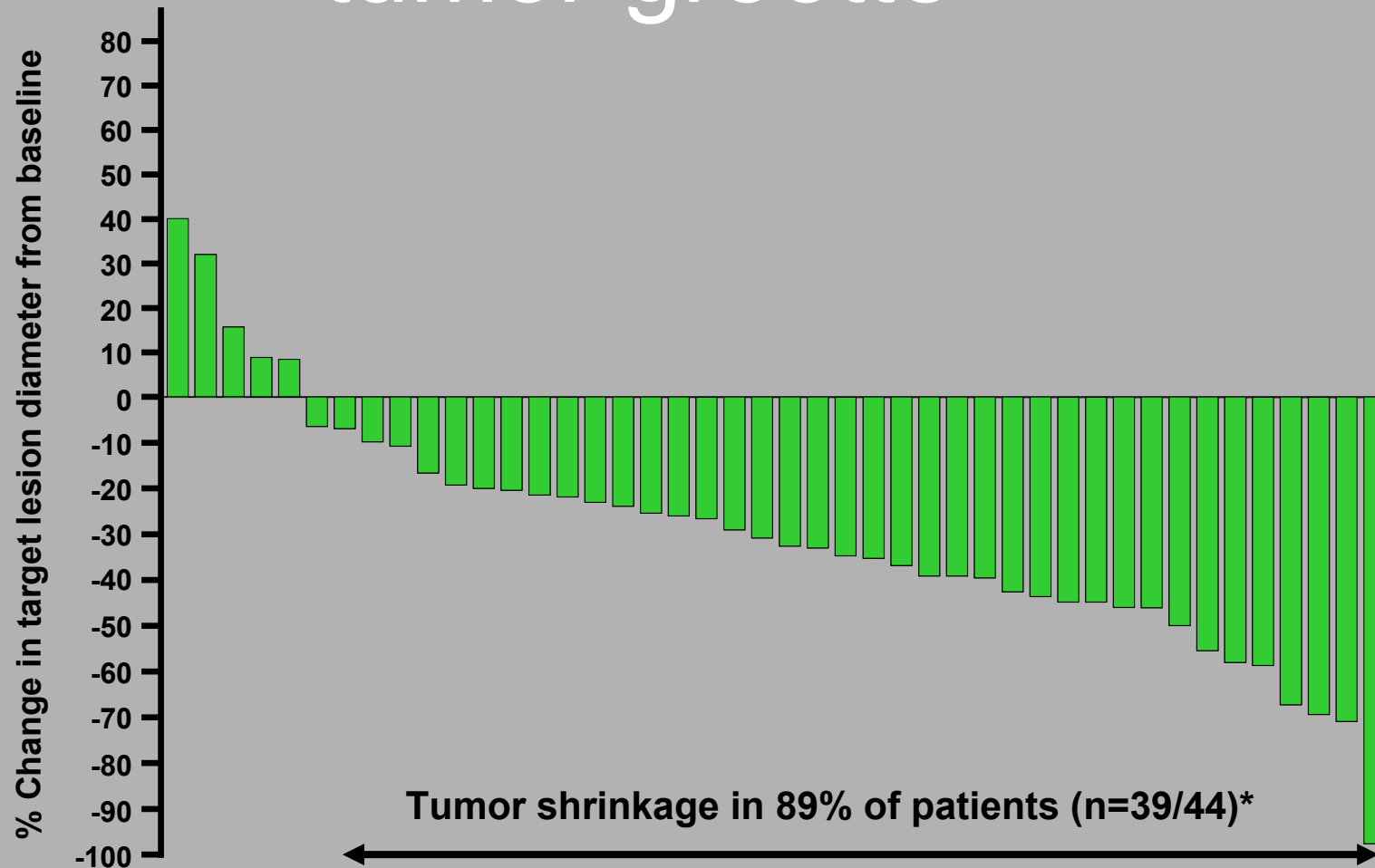
- Oncogenic

- KIT, PDGFR, RET

Wilhelm SM *et al. Int J Cancer* 2011



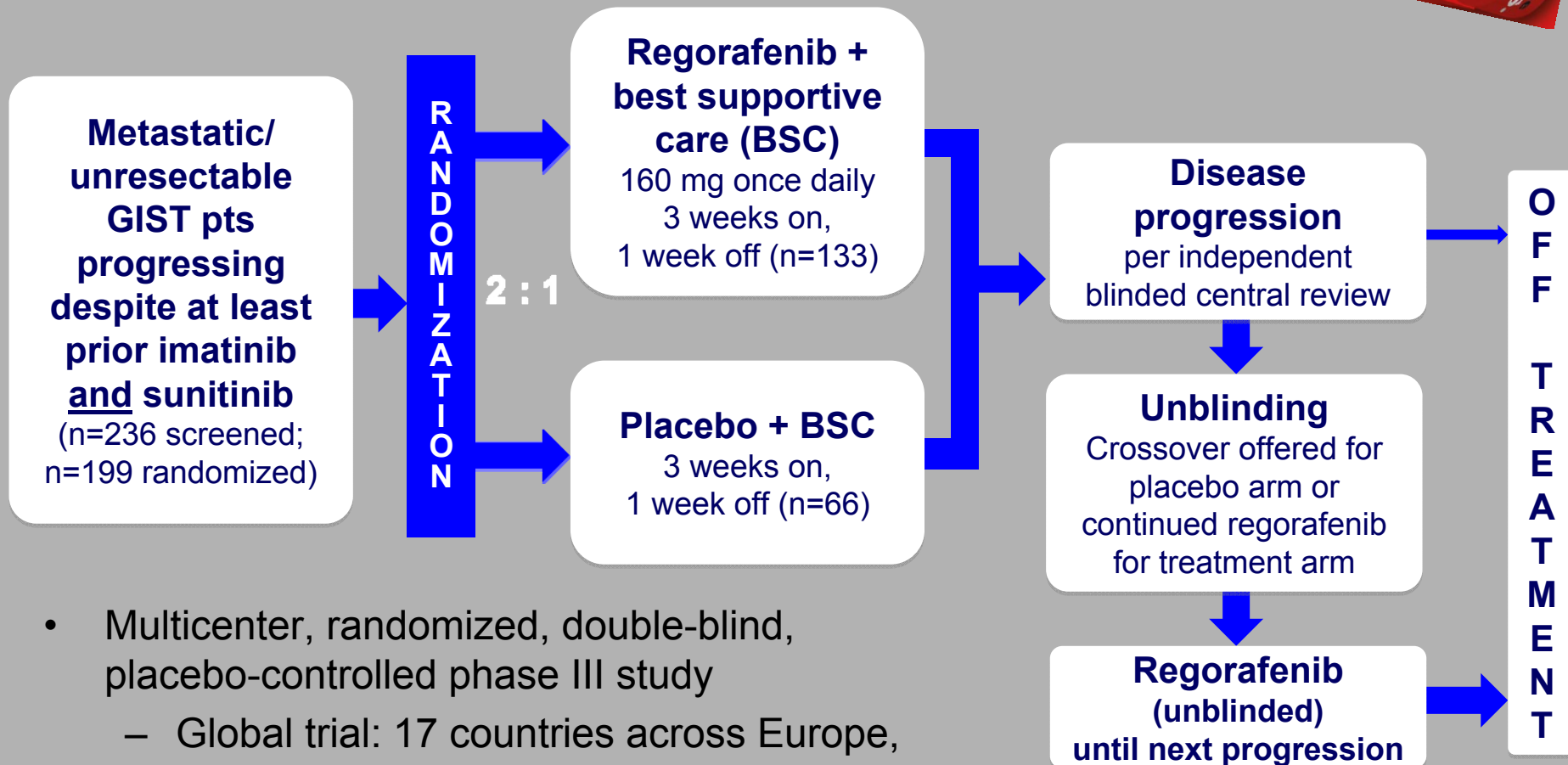
# Maximale verandering in tumor grootte



\*4 patients did not have post-baseline tumor assessment  
Protocol-defined end of study: final efficacy analyses performed after last patient treated for 6 months

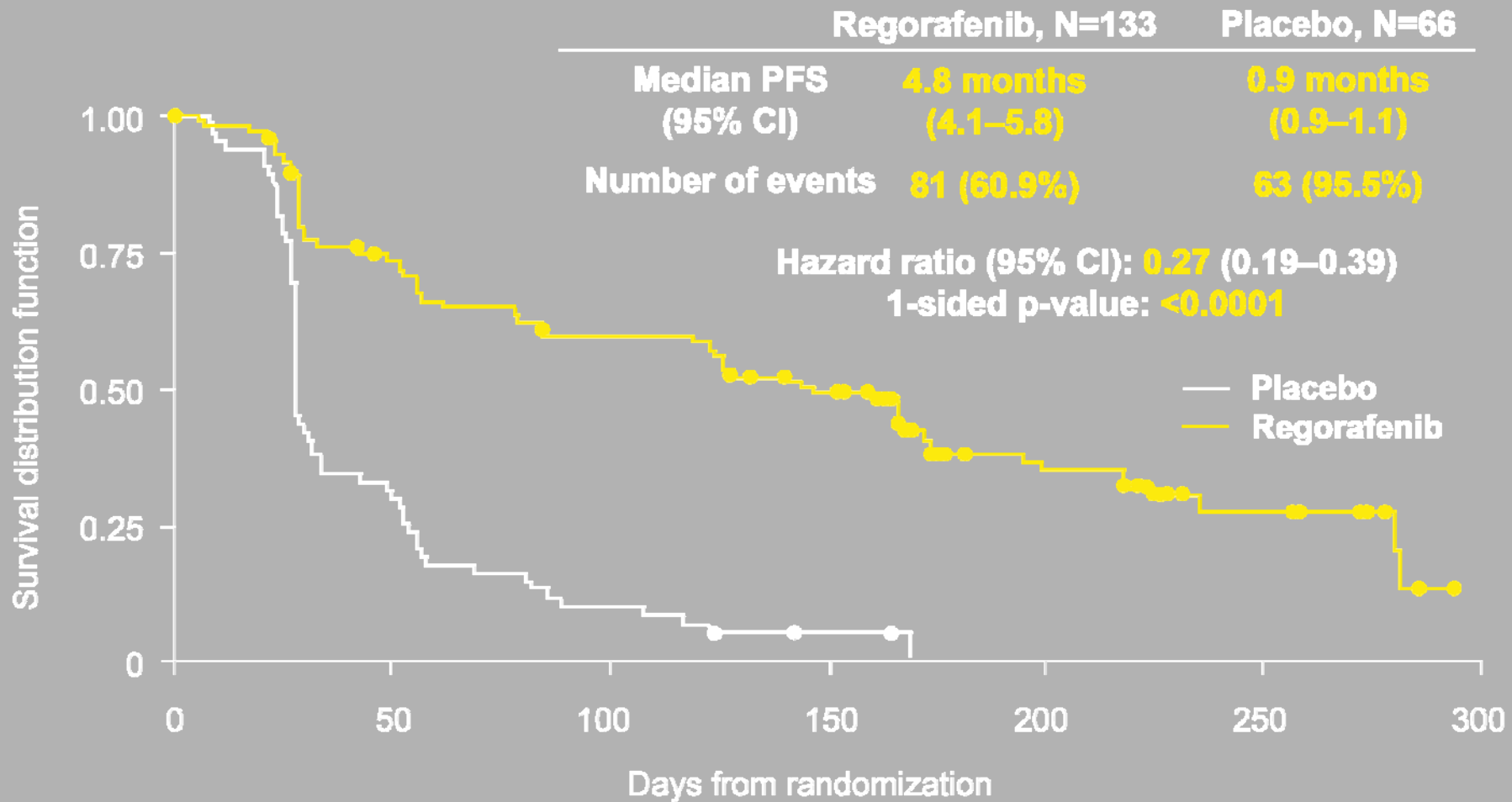


# GIST – Regorafenib In Progressive Disease (GRID)



- Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study
  - Global trial: 17 countries across Europe, North America, and Asia-Pacific
  - Stratification: treatment line (2 vs >2 prior lines), geographical location (Asia vs “Rest of World”)

# GRID Study: Progressie-vrije Overleving



**Regorafenib significantly improved PFS vs placebo (p<0.0001); primary endpoint met**

# Events in $\geq 10\%$ of Patients During Double-Blind



Treatment

Grade	Regorafenib (N=132), % Median 23 wks exposure				Placebo (N=66), % Median 7 wks exposure			
	All	3	4	5	All	3	4	5
Hand-foot skin reaction	56.1	19.7	0	0	15.2	1.5	0	0
Hypertension	48.5	22.7	0.8	0	16.7	3.0	0	0
Diarrhea	40.9	5.3	0	0	7.6	0	0	0
Fatigue	38.6	2.3	0	0	27.3	1.5	0	1.5
Mucositis, oral	37.9	1.5	0	0	9.1	1.5	0	0
Alopecia	23.5	1.5	0	0	3.0	0	0	0
Hoarseness	22.0	0	0	0	4.5	0	0	0

Hypertensie ( gedurende de eerste 6 weken van de behandeling elke week controle en evt. behandelen met bloedruk verlagers)



# Regorafenib/ Stivarga® in GIST tumoren



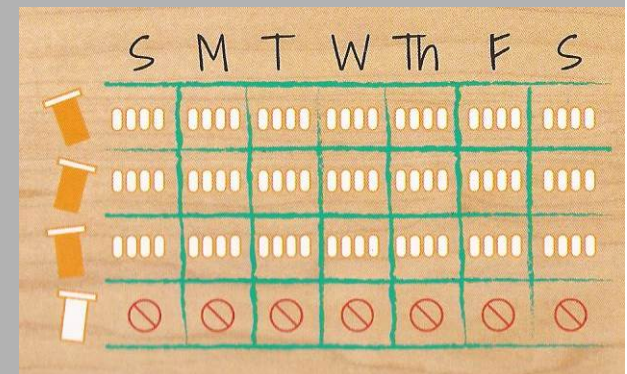
## **Bijwerkingen:**

- bij Gist studie in tegenstelling tot Correct studie
- Let op!! minder vermoeidheid en fosfaat verlies bij GIST tumoren dan bij Colo-rectale tumoren

# Regorafenib/ Stivarga® in GIST tumoren



- Regorafenib kan specifieke bijwerkingen veroorzaken inclusief levertoxiciteit die zich uit in:
  - Gele huid
  - Wit van de ogen kleurt geel
  - Misselijkheid en braken
  - Zeer donkere urine
  - Verandering in het slaap patroon



# Bijwerkingen





# Bijwerkingen



- Rash/uitslag (verminderen dosis of tijdelijk stop)
- Hand-voet huid reactie (verminderen dosis of tijdelijk stop tot reactie sterk verminderd is)



# Bijwerkingen

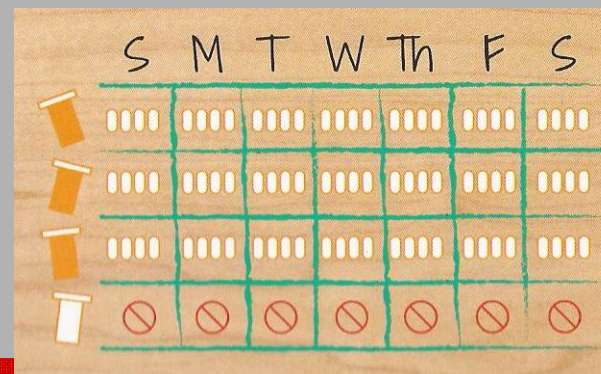
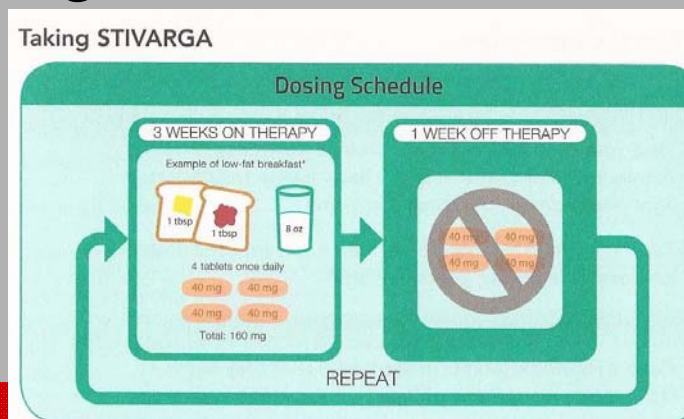


# Regorafenib/ Stivarga® in GIST tumoren



Dosering en toediening:

- Start dosis is 160 mg per dag (4 tabletten)
- Innemen 1 x per dag op dezelfde tijd
- Tegelijk met een ontbijt met weinig vet
- Regorafenib dagelijks gebruiken gedurende 3 weken en dan 1 week rust

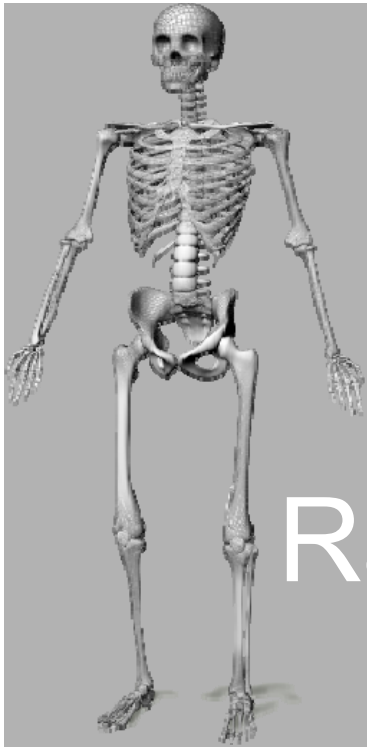




# Conclusie



- **Regorafenib:**
  - Verhoogt de totale overleving vs placebo in patiënten met gemetastaseerd Gastro-Intestinaal Stromacel tumor na standaard behandeling
  - Small-molecule multi-kinase remmer met bewijs van effectiviteit bij GIST tumor
  - Potentiële aanvulling op het arsenaal in deze bijzondere patiënten populatie
  - Bijwerkingen profiel is te managen



# Radium Ra 223 Dichloride



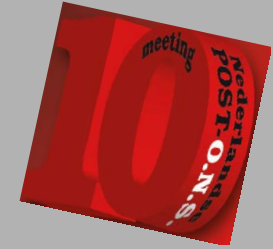
# Radium 223



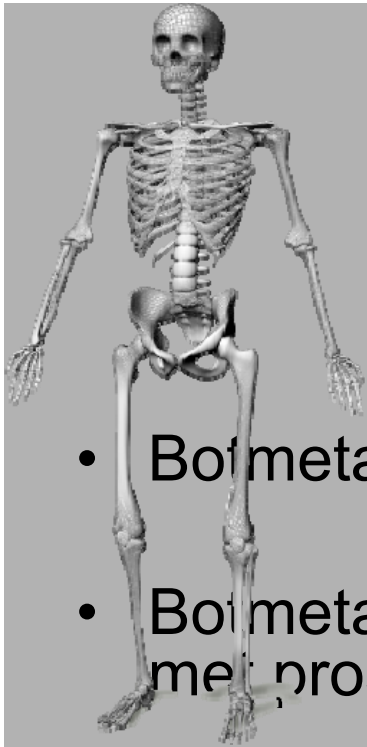
“ This is the first drug [radium-223] targeted to bone metastases in prostate cancer that has been shown to improve survival. ”

– Chris Parker, MD





# Botmetastasen



- Botmetastasen komen voor bij 400.000 patiënten in de USA
- Botmetastasen komen voor bij 80% patiënten in Nederland met prostaatkanker
- Ook bij patiënten met borstkanker en longkanker
- Symptomen en complicaties bestaan vaak uit:
  - pijn
  - hypercalcaemie
  - pathologische botbreuken
  - ruggemerg compressie

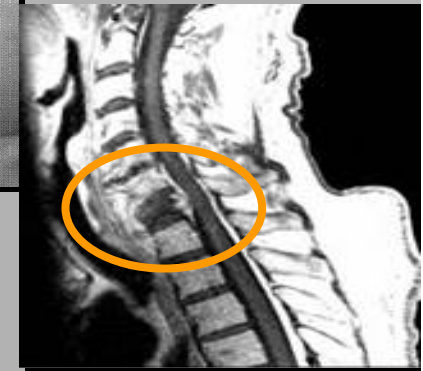
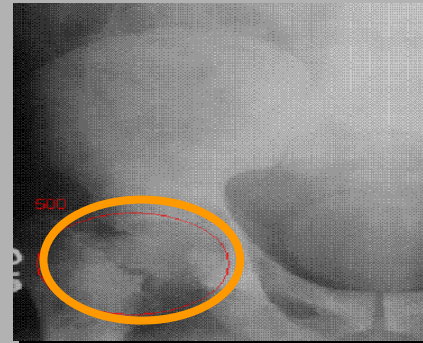


# Gevolgen van botmeta's



## SRE = Skeletal Related Event

- Pathologische fracturen
- Hypercalcaemie
- Spinal-cord compressie

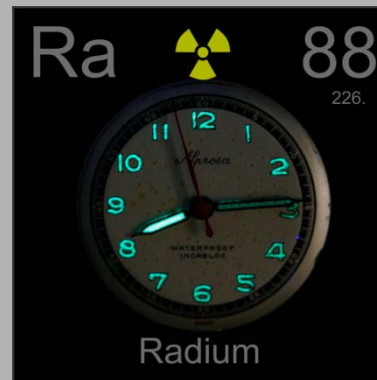


## Klinische interventies

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



# Madame (Marie) Curie



<http://www.pbs.org/wgbh/nova/physics/legacy-of-e-equals-mc2.html>  
Accessed at 10/12/2012

# Radium Ra 223 Dichloride?



- Een radioactieve isotoop van het alkaline metaal radium

the Elements

Legend:

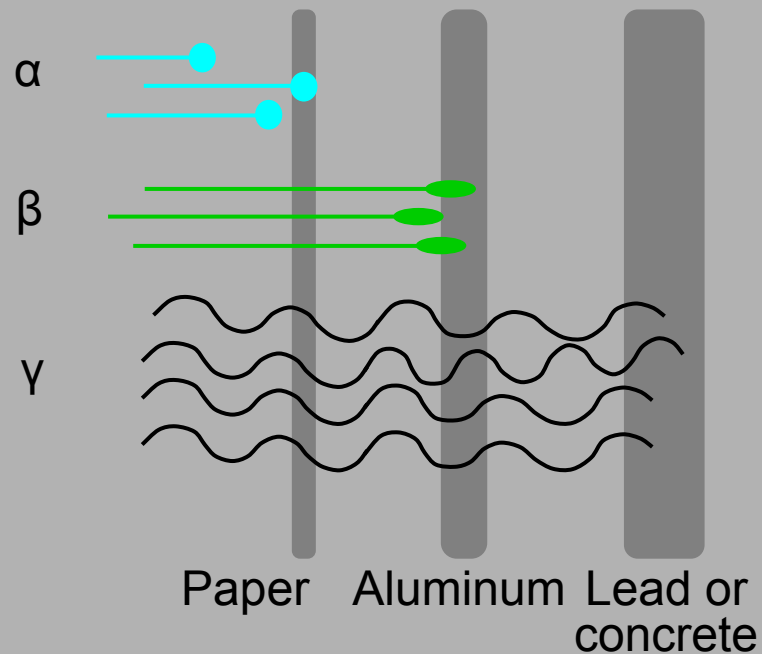
- hydrogen
- alkali met
- alkali ear
- transition
- poor metals
- nonmetals
- noble gases
- rare earth metals

1 H																	2 He														
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne														
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar														
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr														
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe														
55 Cs	56 Ba	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	104 Unq	105 Unp	106 Unk	107 Uub	108 Uuq	109 Uup	110 Uun								

1. Bruland Ø, et al. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6250s-6257s.



# Penetratie van de verschillende Ionizing Radiatie mogelijkheden

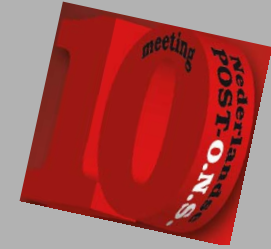


$\alpha$ -Radiation consists of helium ( $^4\text{He}$ ) nuclei and is stopped by a sheet of paper or skin

$\beta$ -Radiation, consisting of electrons, is halted by an aluminum plate or plastic

$\gamma$ -Radiation, consisting of energetic photons, is only attenuated by dense material

# ALSYMPCA Trial Design

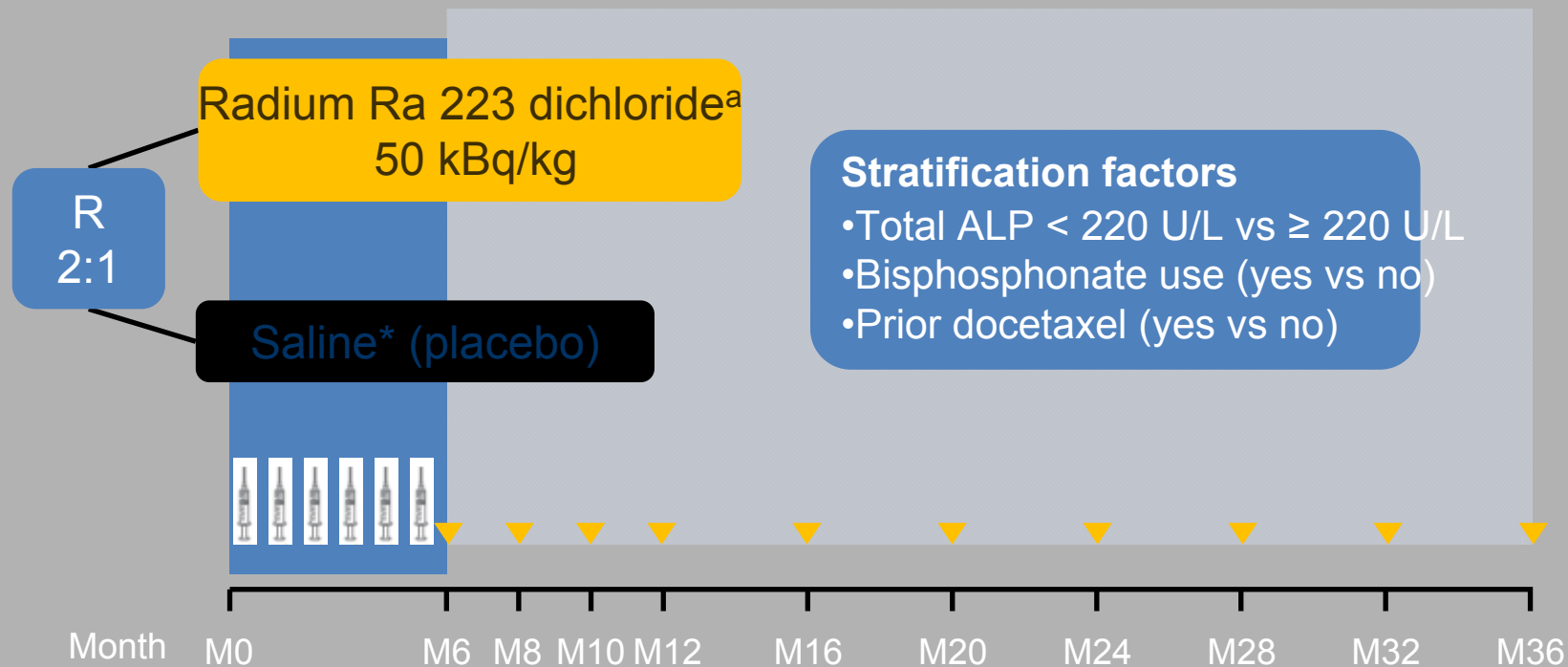


## TREATMENT PHASE

6 injections at  
4-week intervals

## FOLLOW-UP PHASE

▼ Assessments



ALP, alkaline phosphatase; ALSYMPCA, ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer; R, randomization

<sup>a</sup>Plus best standard of care.

Parker C, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl). Abstract LBA4512. Clinical Trials.gov identifier # NCT00699751.

# ALSYMPCA

## *Belangrijkste Inclusie/Exclusie Criteria*



### **Inclusion criteria**

- **Symptomatic CRPC with  $\geq 2$  bone metastases**
  - Confirmed by bone scintigraphy
  - No known visceral metastases
- Regular analgesic medication use for cancer-related bone pain or treatment with EBRT for bone pain within previous 12 weeks
- Life expectancy of  $\geq 6$  months

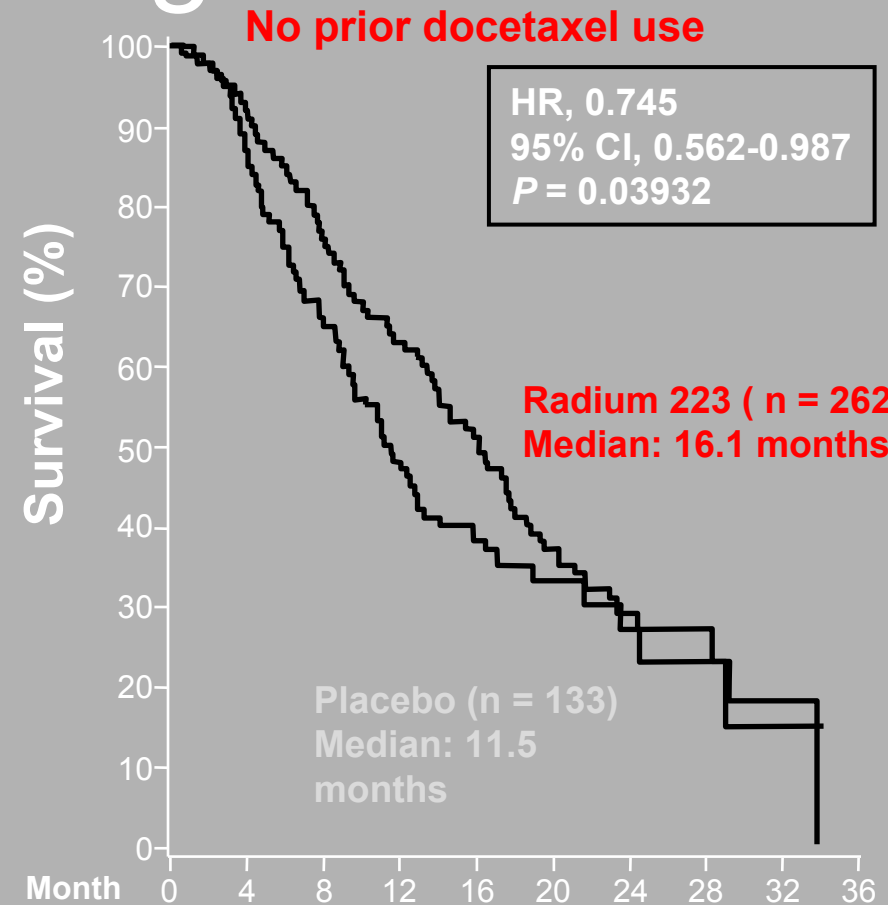
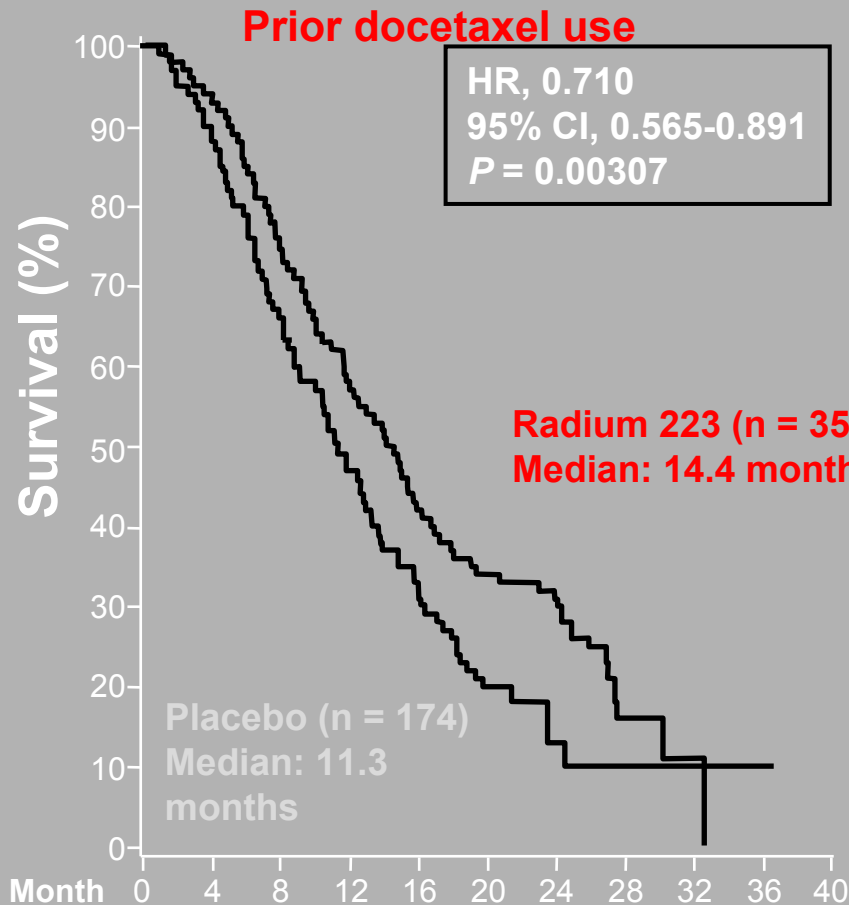
### **Exclusion criteria**

- Eligible for first course of docetaxel
- Treatment with cytotoxic chemotherapy within previous 4 weeks or planned during the treatment period
- Failure to recover from AEs due to cytotoxic chemotherapy
- Prior use of systemic radiopharmaceuticals for bone metastases

AE, adverse event; ALSYMPCA, ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer; CRPC, castration-resistant prostate cancer; EBRT, electron beam radiation therapy.

Parker C, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl). Abstract LBA4512. Clinicaltrials.gov identifier # NCT00699751.

# Totale overleving bij eerder Docetaxel gebruik



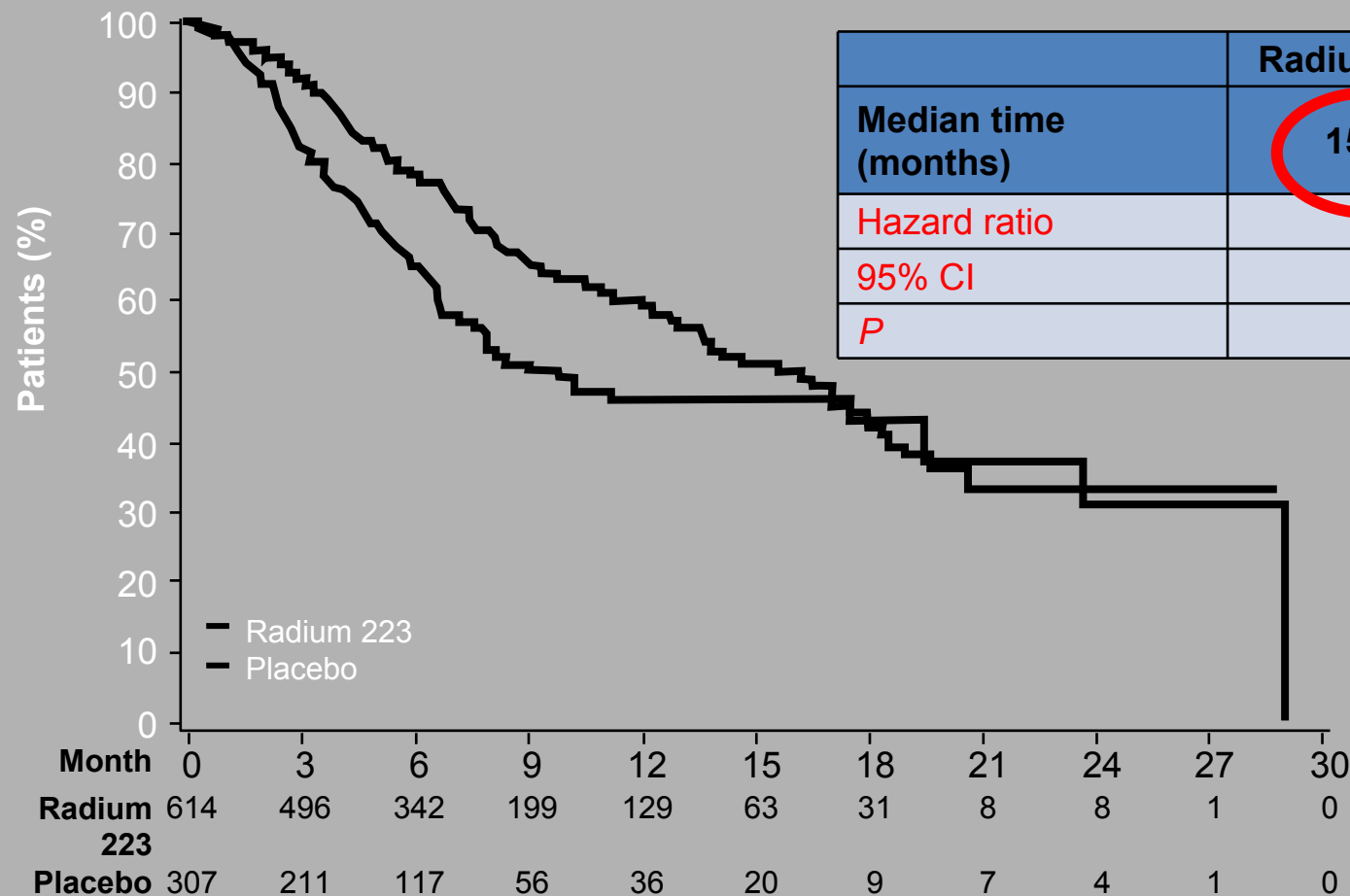
Radium 223	352	327	238	155	88	45	27	5	1	0	0
Placebo	174	152	104	61	35	15	5	4	1	1	0

Radium 223	262	236	168	119	70	31	14	7	1	0
Placebo	133	113	74	42	24	14	9	3	1	0

ALSYMPCA, ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; Barker C, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl). Abstract 1512



# ALSYMPCA: Pre-Crossover Analyse Tijd tot eerste SRE



	Radium 223	Placebo
<b>Median time (months)</b>	<b>15.6</b>	<b>9.8</b>
<b>Hazard ratio</b>	0.658	
<b>95% CI</b>	0.52-0.83	
<b>P</b>	0.00037	

# Patient case report



**BEFORE**



**AFTER 6 injections Ra223**



Croke et al. BMJ Case Reports 2012

# Belangrijkste Bijwerkingen



n (%)	All Grades		Grades 3 or 4	
	Radium 223 (n = 600)	Placebo (n = 301)	Radium 223 (n = 600)	Placebo (n = 301)
<b>Hematologic</b>				
Anemia	187 (31.2)	92 (31)	77 (13)	40 (13)
Neutropenia	30 (5)	3 (1)	13 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	69 (11.5)	17 (5.6)	38 (6.3)	6 (2)
<b>Nonhematologic</b>				
Bone pain	300 (50)	187 (62)	125 (21)	77 (26)
Diarrhea	151 (25)	45 (15)	9 (1.5)	5 (1.7)
Nausea	213 (35.5)	104 (35)	10 (2)	5 (2)
Vomiting	111 (18.5)	41 (14)	10 (2)	7 (2)
Constipation	108 (18)	64 (21)	6 (1)	4 (1)

ALSYMPCA, Alpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer.

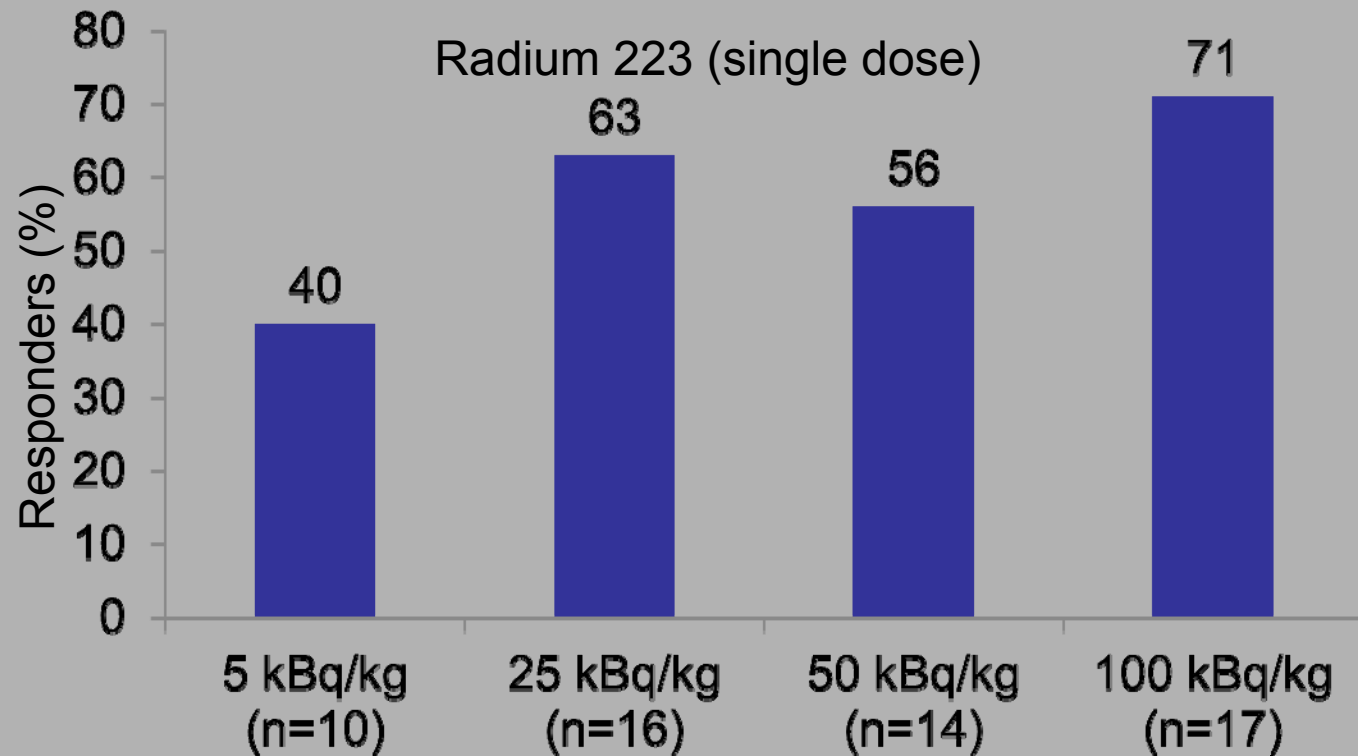
Parker C, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl.). Abstract LBA4512.

Data on file. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals. ClinicaTrials.gov identifier # NCT00699751.

# BC1-03 Fase 2 studie: **Effect** van patienten die reageren **op pijn** 8 weken na toediening Radium 223



Pain responders had a Pain Index score  $\leq 4$  (ie,  $\geq 20\%$  decrease in diary pain rating and stable/reduced analgesic intake)



Nilsson S, et al. Eur J Cancer. 2012;48:678-686.



# Radium-223 Dichloride vloeistof voor Injectie

- Een standaard, stabiele, ampul makkelijk in gebruik
- Direct klaar voor gebruik dmv. injectie
- Glazen ampul; 6 mL vloeistof
- 6 MBq (162  $\mu$ Ci) radium-223 per vial  
(at reference date)
- Radioactiviteit concentratie = 1000 kBq/mL  
(at reference date)
- Detectabel met standaard dosis calibrators/probes
- Shelf-life: 28 days
- No long-lived radioactive waste products after decay



# Patient/Familie Instructies



- Patienten zullen geïnstueerd worden over mogelijke problemen met veiligheids alarmering (e.g. bij luchthaven security checks) tgv. achtergebleven radioactiviteit
- Patient behandelkaart zal aan elke patient worden uitgereikt
- **Berekende dosis voor familie / verzorgers is  $\ll$  100 mrem (1 mSv)**
  - A person would have to be standing at 1 m from patient without moving for 119 days to receive 100 mrem (1 mSv)
- Ondanks universele voorzorgmaatregelen om direct contact te vermijden met lichaams vloeistoffen worden er enkele instructies benadrukt
- Ruim gemorste urine en alle andere lichaams gecontamineerde vloeistoffen !!! **spoel het door het toilet of doe het in plastic tas/zak en gooi het weg**
  - Was handen grondig na gebruik van het toilet
  - **Gebruik een condoom gedurende 1 week na de injectie**

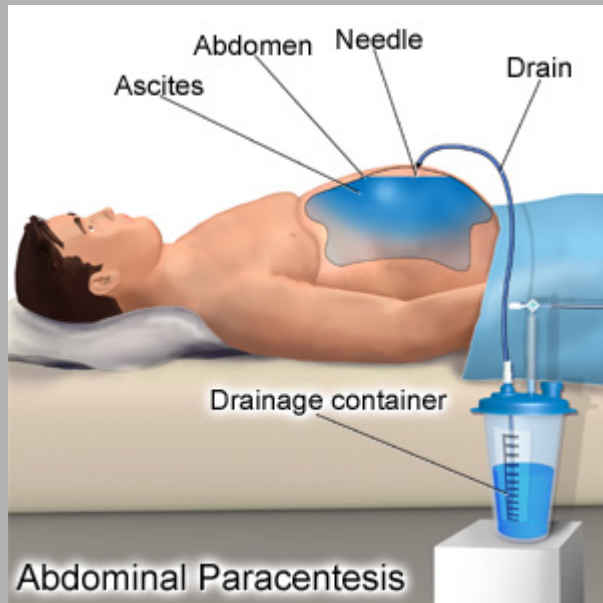
# Conclusies Radium-223



- In CRPC patienten met bot metastasen:
- Radium 223 verlengt significant de totale overleving
  - 3.6 maanden vs placebo ( $P = 0.00007$ ; HR, 0.695 [95% CI, 0.58-0.83])
- Radium 223 verlengt significant tijd tot eerste SRE
  - 5.8 maanden vs placebo ( $P = 0.00037$ ; HR, 0.658 [95% CI, 0.52-0.83])
- Radium 223 wordt erg goed verdragen

# Removab<sup>®</sup>

CATUMAXOMAB





# Removab<sup>®</sup>: Therapie voor maligne ascites



Is al geregistreerd in Europa

Trade name: Removab<sup>®</sup>

INN: catumaxomab

Therapeutische indicatie:

Maligne ascites in patienten met EpCAM-positieve carcinomen waar standaard therapie niet beschikbaar is of niet langer werkt

Toediening intra-peritoneaal in 3uur

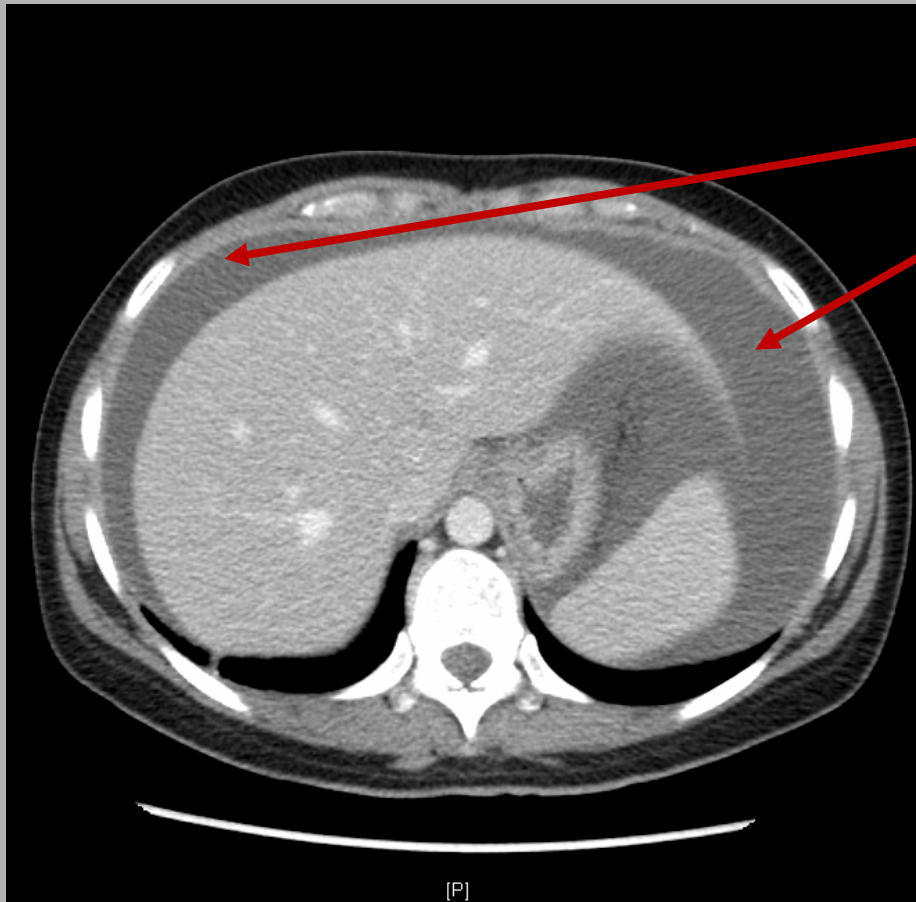
# Maligne ascites



- Vochttoename binnen de abdominale ruimte veroorzaakt door peritoneale uitzaaing van carcinomen
- Somige carcinomen presenteren zich met ascites bij kanker diagnose, e.g. ovarium en maag kanker
- Associatie met gevorderde/gemetastaseerde kanker
- Hoge morbiditeit door ernstige symptomen
- **Prognose is slecht**
- **Weinig behandel opties**

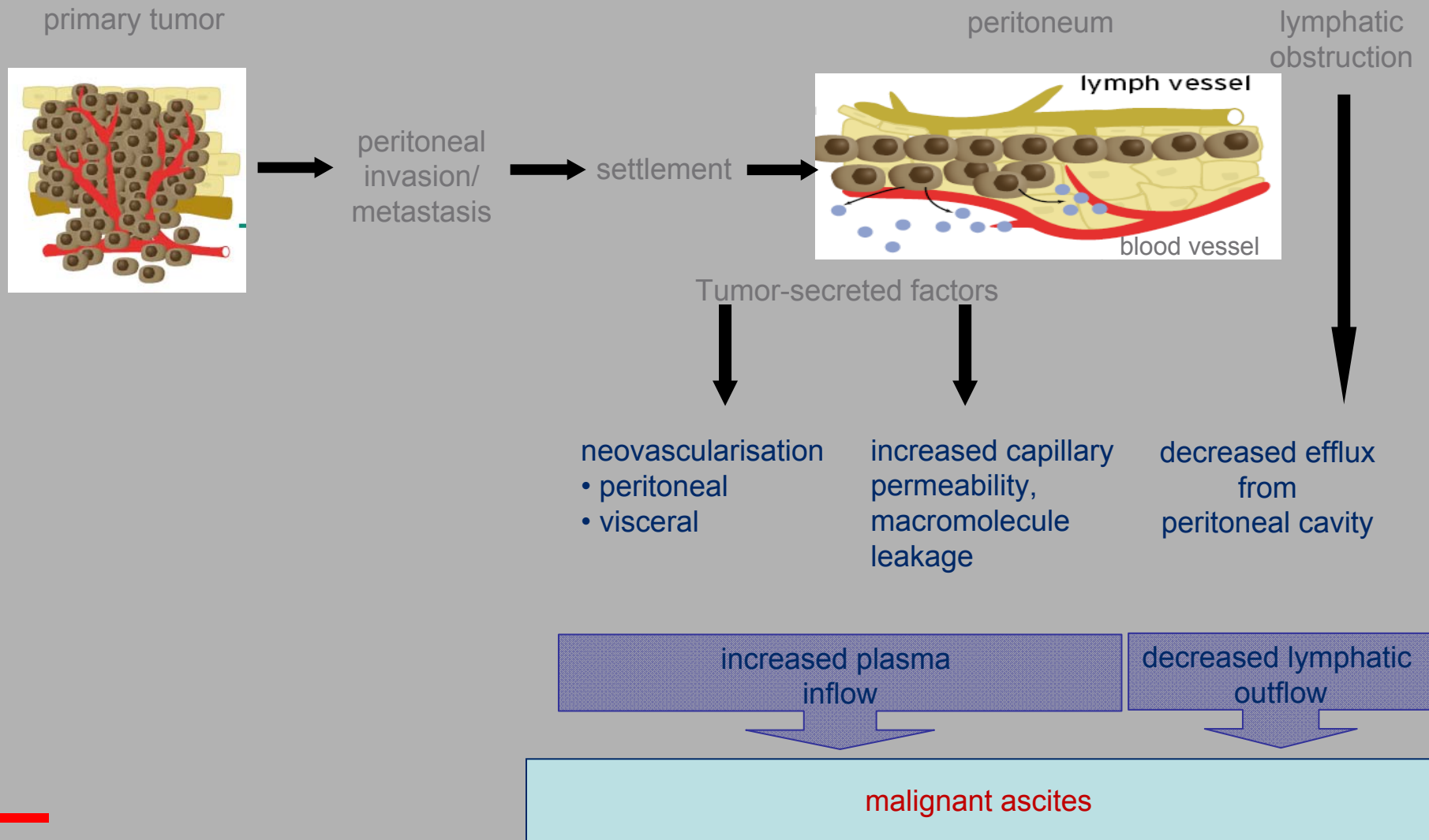


# Maligne ascites

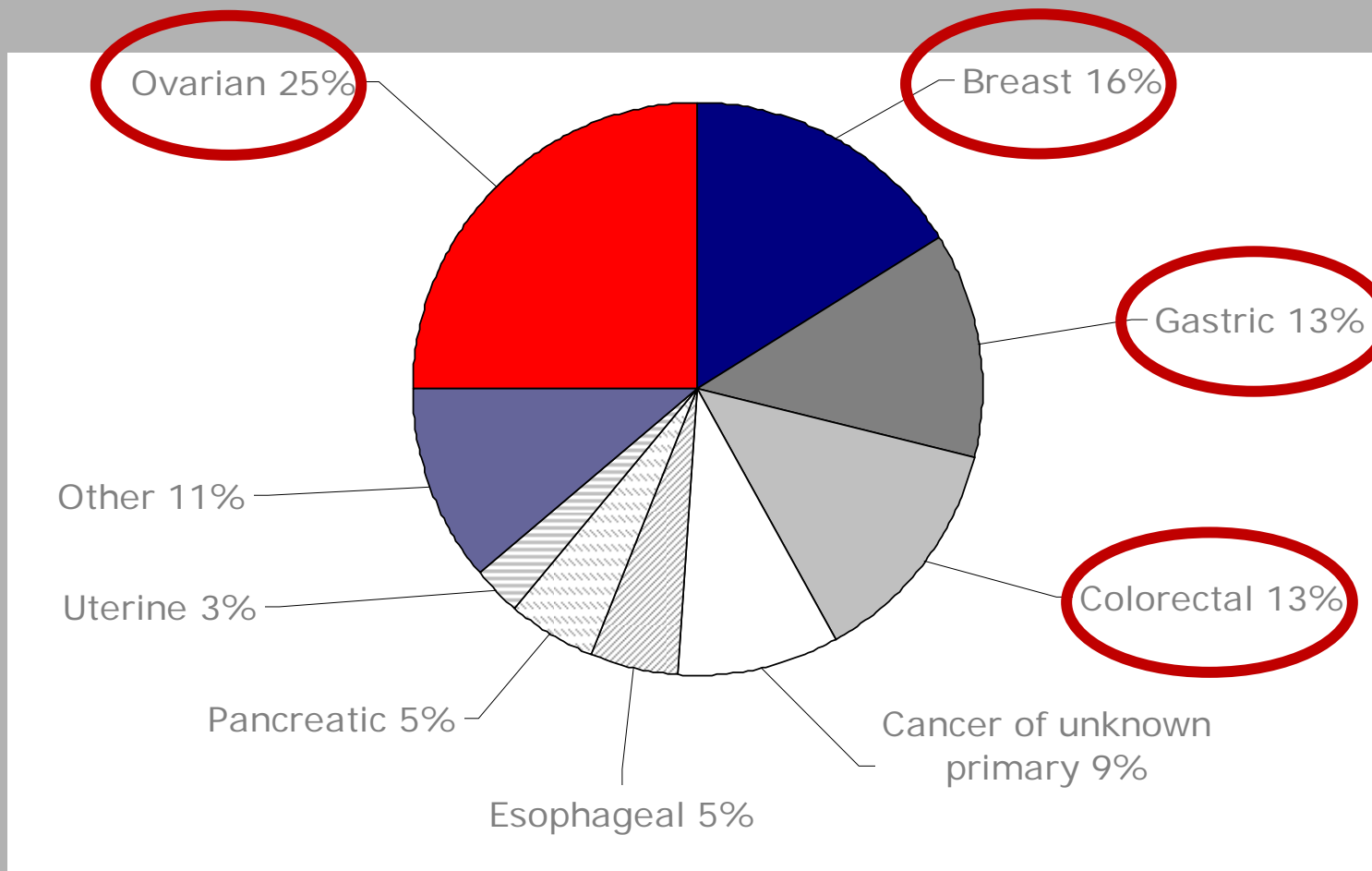


Vocht  
accumulatie  
binnen de  
peritoneale  
ruimte

# Intraperitoneale verspreiding van kankercellen is de voornaamste reden van maligne ascites



# Tumoren die maligne ascites veroorzaken

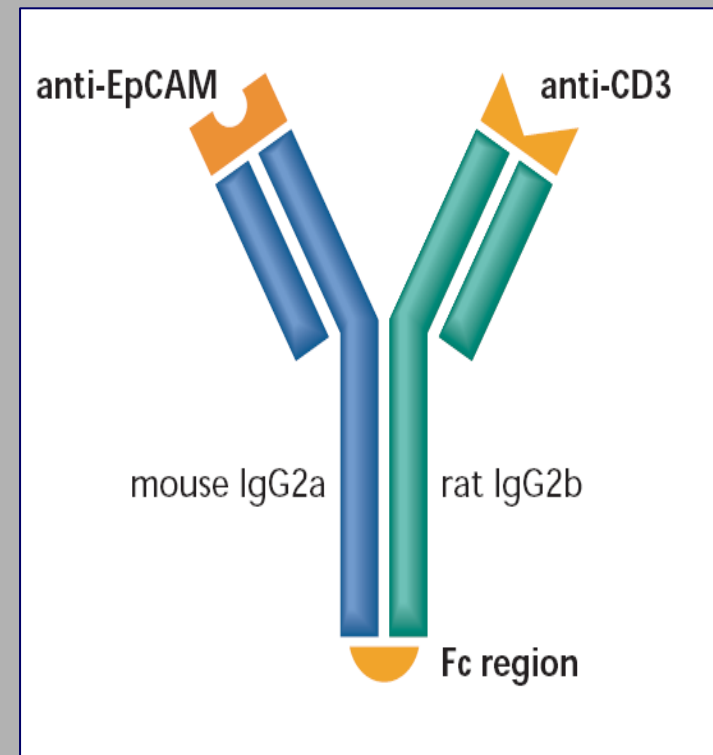




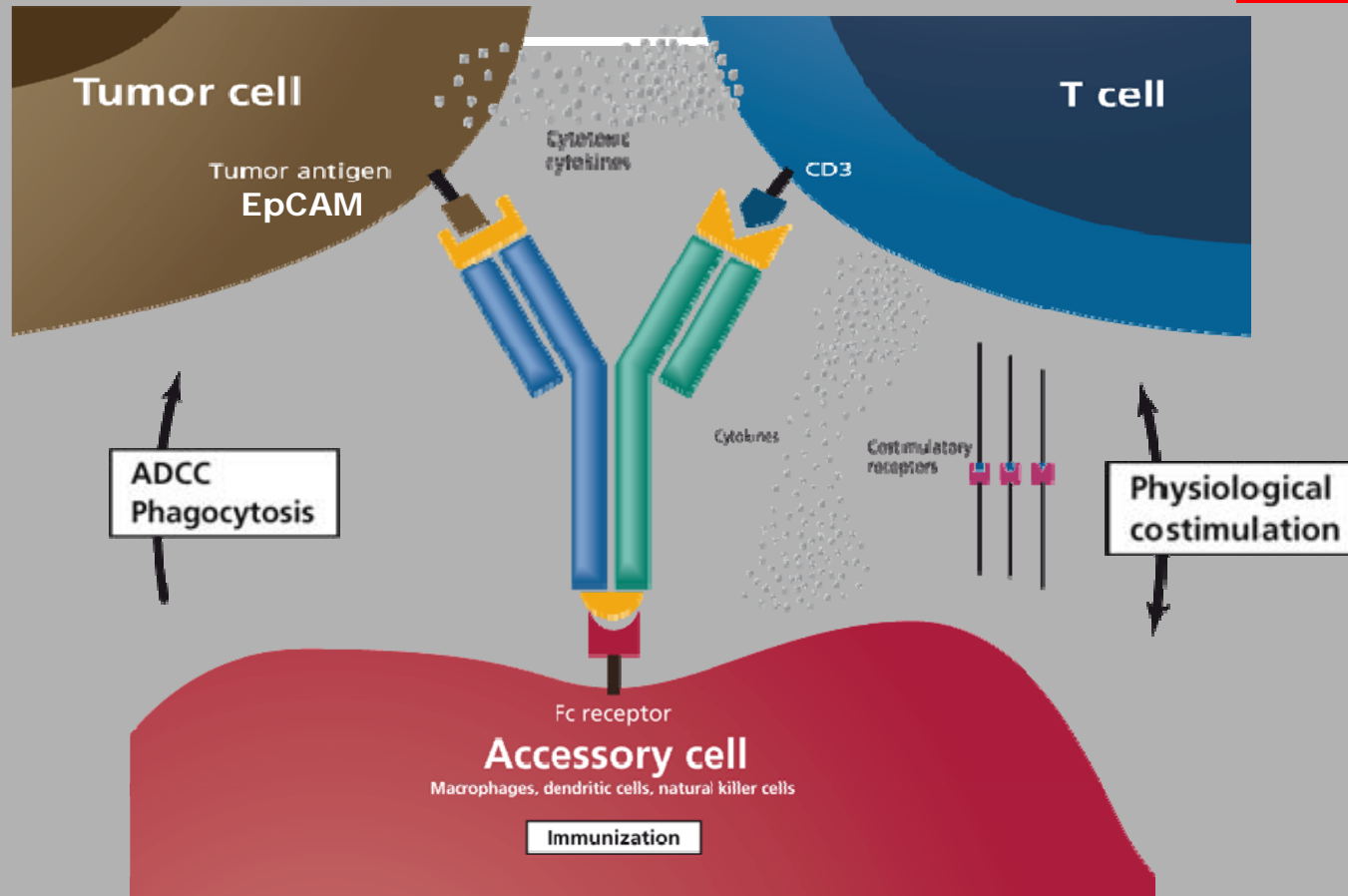
# Removab<sup>®</sup> (catumaxomab) antibody die op 3 manieren werkzaam is



- EpCAM = Ca
- Tumor = tum
- Rat-murine hybrid = axo
- Monoclonal antibody = mab



# Removab<sup>®</sup> elimineert tumor cellen door targeted immuun stimulatie



- Recruits T cells, the body's most potent anti-tumor immune effector cells
- Enables a complex and specific stimulation of the immune system against tumor cells

# Waarom Removab<sup>®</sup> therapie bij maligne ascites



Intraperitoneale verspreiding van tumor cellen is de belangrijkste oorzaak van maligne ascites



Removab<sup>®</sup> is in staat om de epitheliale tumor cellen te elimineren

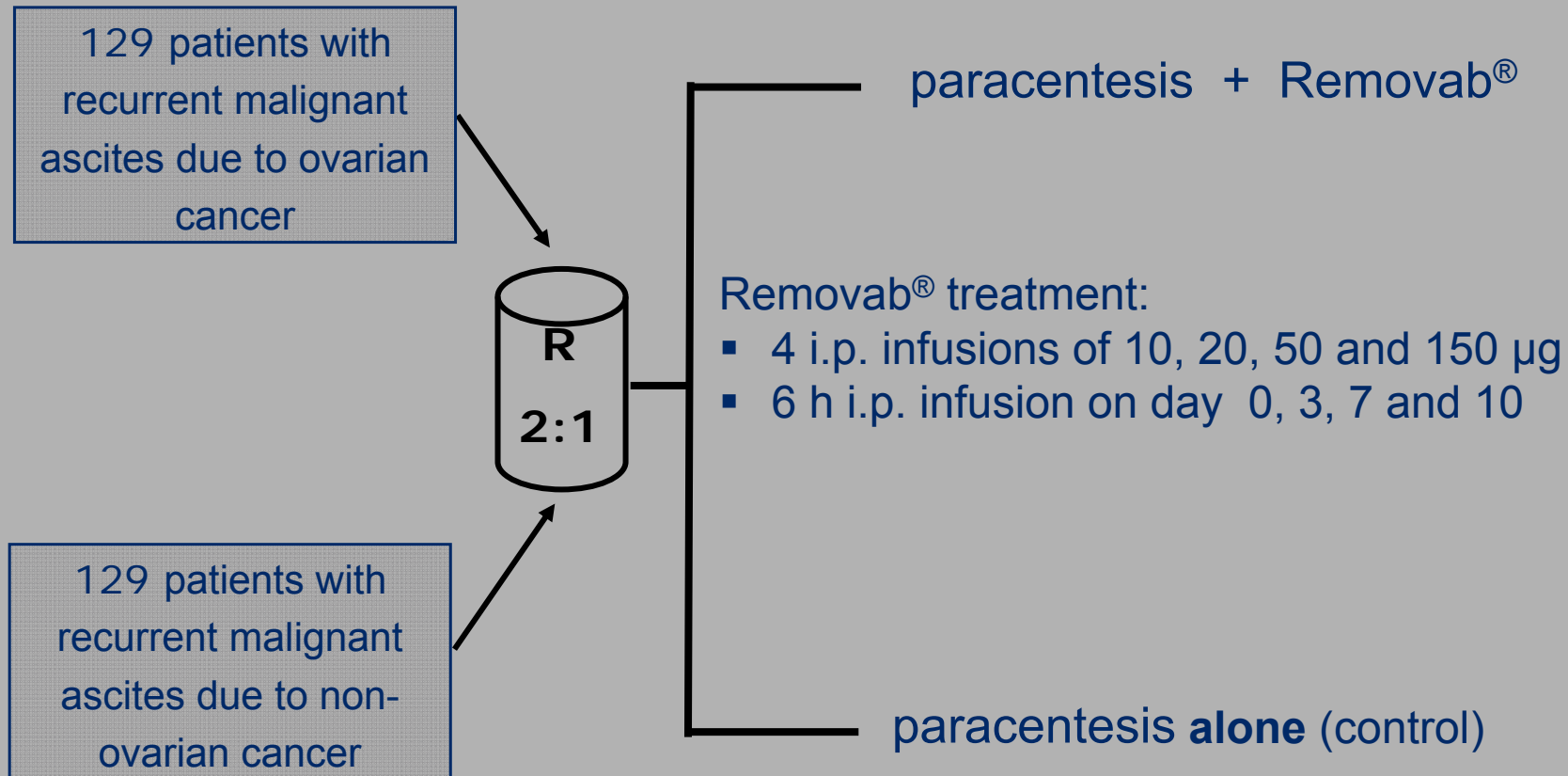


Werkt met name op maligne ascites veroorzaakt door een tumor met het EpCam tumor-antigeen



Daarom zou, intraperitoneale toediening van Removab<sup>®</sup> mogelijk een effectieve behandeling bij maligne ascites veroorzaakt door carcinomen kunnen zijn!!

# Pivotal study [IP-REM-AC-01] design



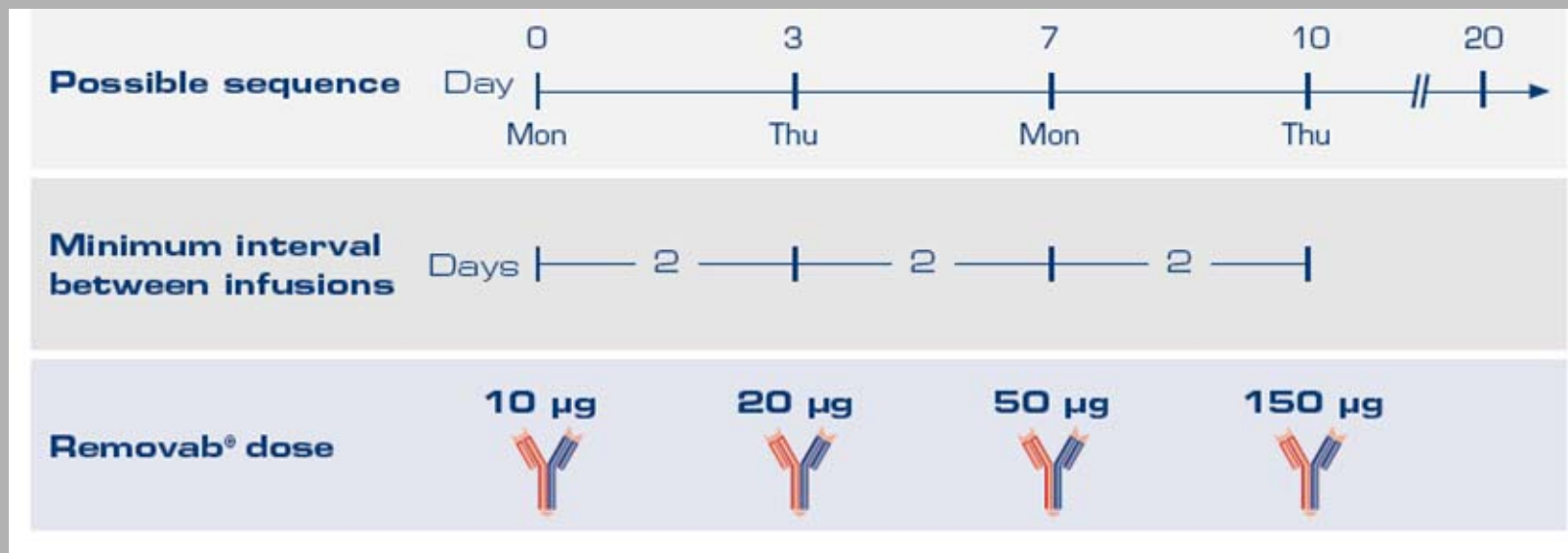
Ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

# Direct tumor specifiek effect bij i.p. infusie



Een behandelduur van 4 x intraperitoneal Removab® infusie binnen 10 dagen

Schema



Korte behandeltijd met mogelijk een langdurig effect



# IP-REM-AC-01: eindpunten



## Primary endpoint

- Puncture-free survival defined as
  - Time to next therapeutic puncture **or**
  - Time to deathwhich ever occurred first

## Key secondary endpoints

- Time to next therapeutic ascites puncture
- Overall survival
- Safety and tolerability
- Ascites signs and symptoms

Ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

# Patienten



Characteristic	Ovarian cancer (n = 129)		Non-ovarian cancer (n = 129)	
	Removab® (n = 85)	Control (n = 44)	Removab® (n = 85)	Control (n = 44)
Median age, years (range)	<b>59</b> (23–85)	<b>57</b> (41–82)	<b>57</b> (31–86)	<b>60.5</b> (31–85)
Median time since first diagnosis of ascites, months (range)	<b>7.0</b> (0–62)	<b>6.5</b> (0–82)	<b>2.0</b> (0–76)	<b>2.0</b> (0–58)
Median number of ascites drainages (range)	<b>1</b> (1–10)	<b>1</b> (1–9)	<b>1</b> (1–9)	<b>1</b> (1–10)
Median time since last therapeutic ascites puncture, days (range)	<b>17</b> (1–46)	<b>20</b> (3–36)	<b>14</b> (2–63)	<b>17.5</b> (2–35)
Median number of previous chemotherapies (range)	<b>3</b> (0–8)	<b>3</b> (1–10)	<b>1</b> (0–10)	<b>1</b> (0–9)
Karnofsky Index 80–90, n (%)	<b>45</b> (53)	<b>32</b> (73)	<b>47</b> (56)	<b>19</b> (43)

Ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

# Effect onafhankelijk van prognostische factoren



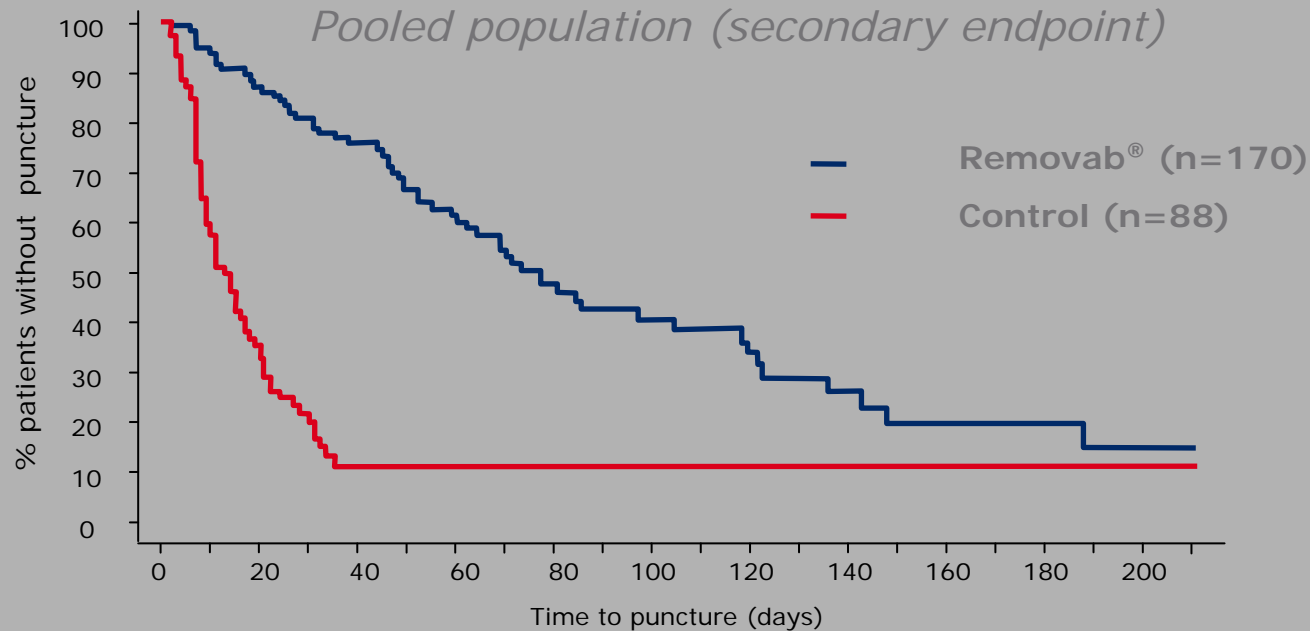
Puncture-free survival (PFS)		Removab <sup>®</sup> median PFS (days)	Control median PFS (days)
Distant metastasis	<b>no</b>	<b>48</b>	<b>11</b>
	<b>yes</b>	<b>44</b>	<b>13</b>
Liver metastasis	<b>no</b>	<b>49</b>	<b>14</b>
	<b>yes</b>	<b>27</b>	<b>9</b>
Median age (years)	<b>&gt; mean*</b>	<b>44</b>	<b>11</b>
	<b>≤ mean*</b>	<b>48</b>	<b>13</b>
Total serum protein	<b>&gt; median**</b>	<b>55</b>	<b>13</b>
	<b>≤ median**</b>	<b>31</b>	<b>11</b>

\*Removab 58 years, control 58,5 years

\*\*Removab 62g/L, control 64g/L

p ≤ 0.0001 for comparison of listed figures between Removab<sup>®</sup> and control group

# Removab<sup>®</sup> verlengt significant punctie-vrije interval

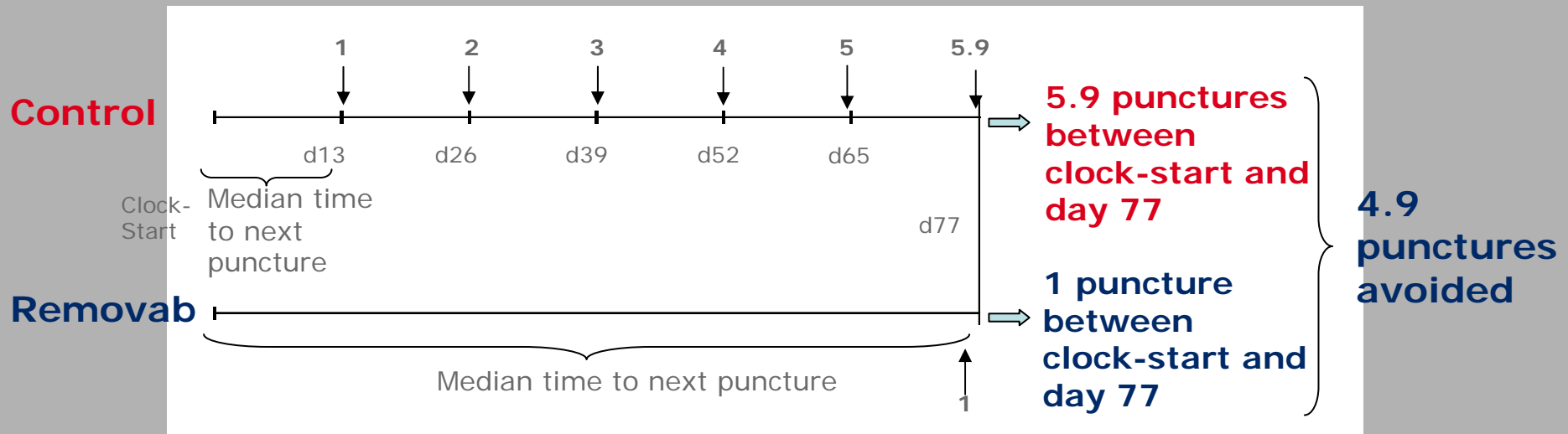


	Removab <sup>®</sup> *	Control*	p-value**	Hazard Ratio
<b>Pooled population</b>	<b>77</b>	<b>13</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.169</b>
Ovarian cancer	71	11	<0.0001	0.152
Non-ovarian cancer	80	15	<0.0001	0.183
Gastric cancer	118	15	<0.0001	0.143

\* Median (days); \*\*log-rank test

Ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

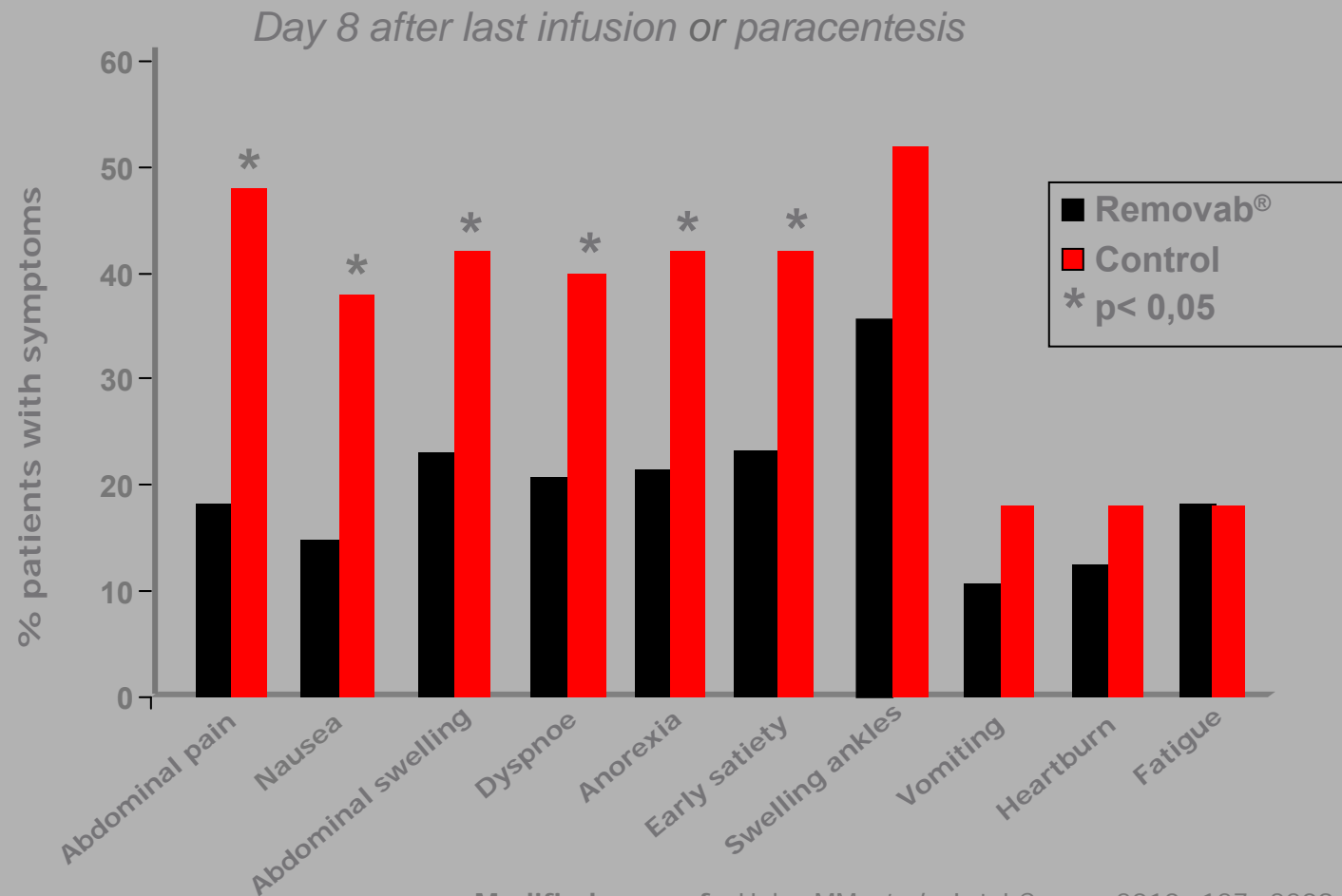
# Aantal puncties gedurende het leven kan beperkt worden



- Vermijden van ongeveer 5 pijnlijke puncties geassocieerd met complicaties en ziekenhuis opnames
- Verlengen van tijd zonder alle symptomen en bijwerking van ascites

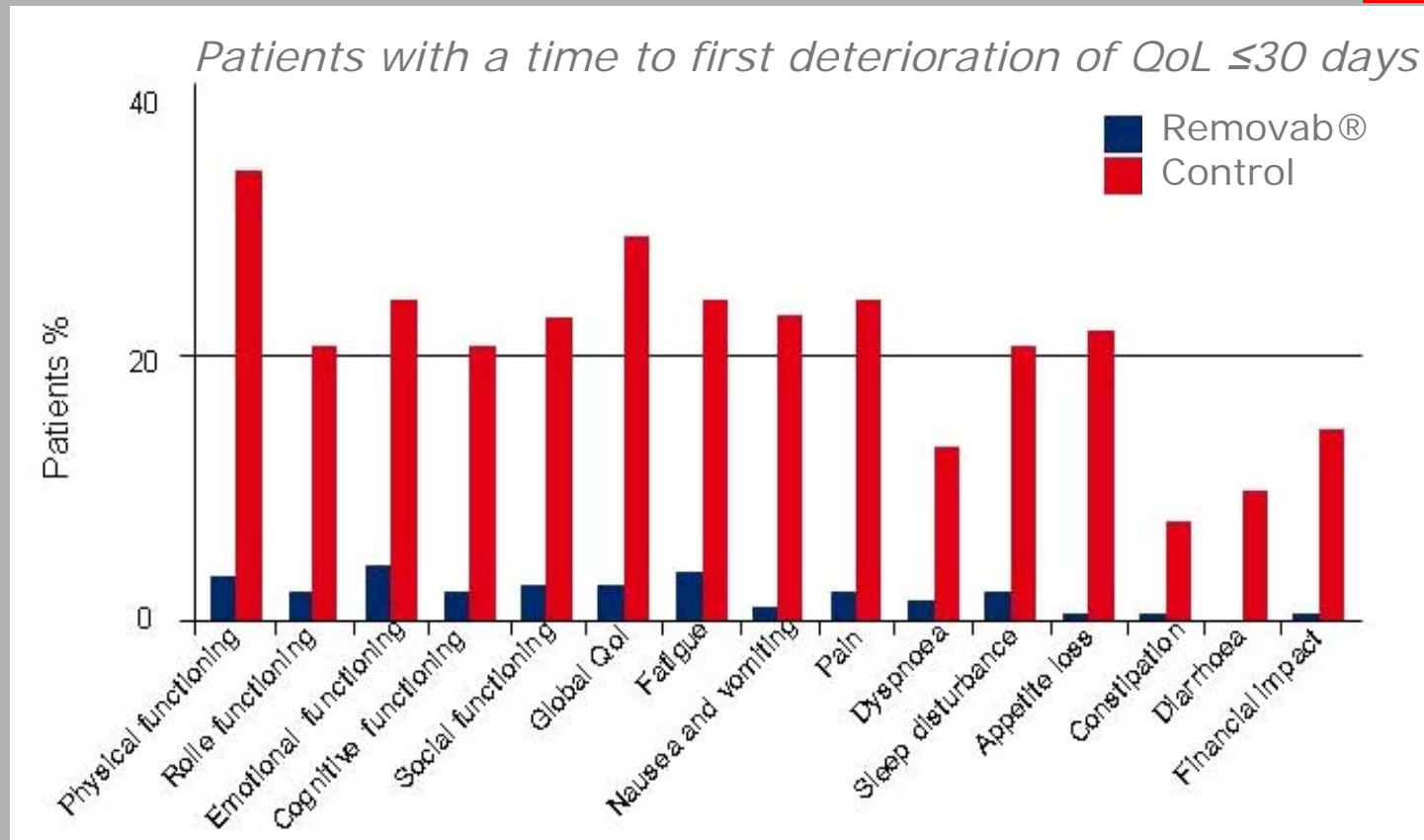


# Removab<sup>®</sup> verbetert de symptomen die bij ascites horen



Modified acc. ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

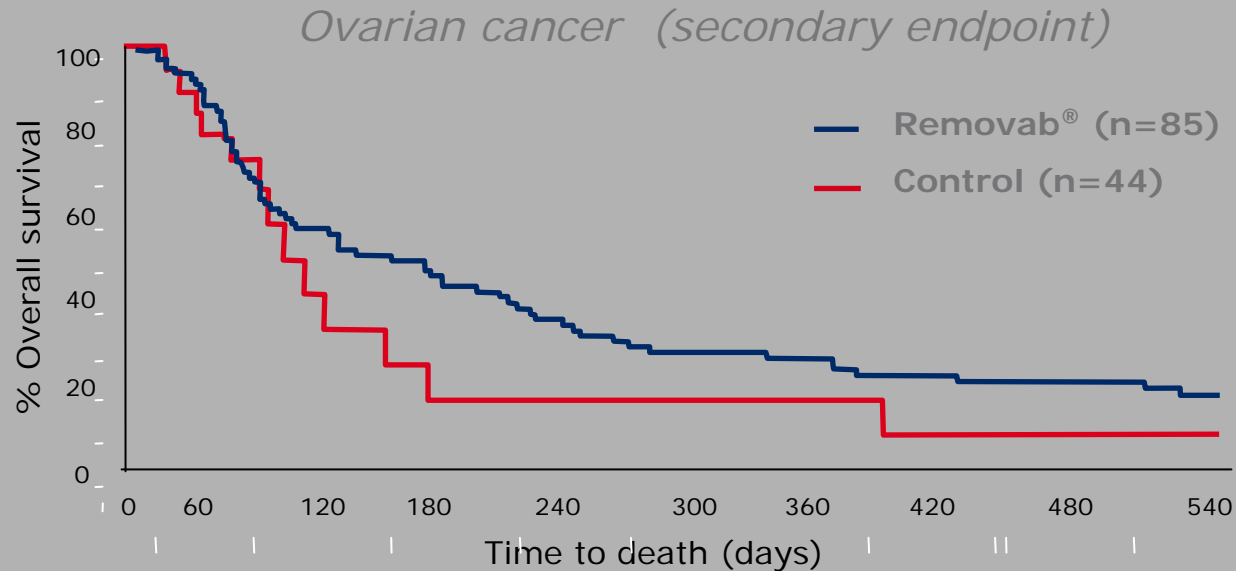
# Removab<sup>®</sup> stabiliseert Kwaliteit van Leven (QoL)



Removab<sup>®</sup>-treatment led to a stabilization of QoL: significantly less patients deteriorated during the first month compared to control

Ref.: Gonschior AK *et al.*: J Clin Oncol 2011; 29: (suppl; abstr 9113).

# Trends richting totale overleving bij ovarium kanker patiënten



	<b>Removab (n = 85)</b>	<b>Control (n = 44)</b>
<b>Overall survival</b>	<b>110</b>	<b>81</b>
p-value (log-rank test)	0.1543	
Hazard ratio, 95% CI	0.650	
<b>1-year survival rate</b>	<b>20.5%</b>	<b>9.0%</b>

Ref.: Heiss MM *et al.*: Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.

# Bijwerkingen van belang



(n=157\*, ADR\*\*s ≥ 10)

Cytokine Release Related Symptoms	All ADRs (%)	ADRs grade ≥ 3*** (%)	Median duration (days)
Pyrexia	60,5	5,7	1
Nausea	33,1	3,2	2
Vomiting	27,4	2,5	2
Chills	13,4	1,3	2

Other			
Abdominal pain	42,7	9,6	2
Fatigue	10,8	3,2	n.a. ****
Diarrhea	10,2	1,9	n.a. ****

\*Source: Pooled population **IP-REM-AC-01**; \*\*Adverse Drug Reaction \*\*\* Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, Version 3, June 10, 2003; \*\*\*\* n.a. = not available

# Conclusie



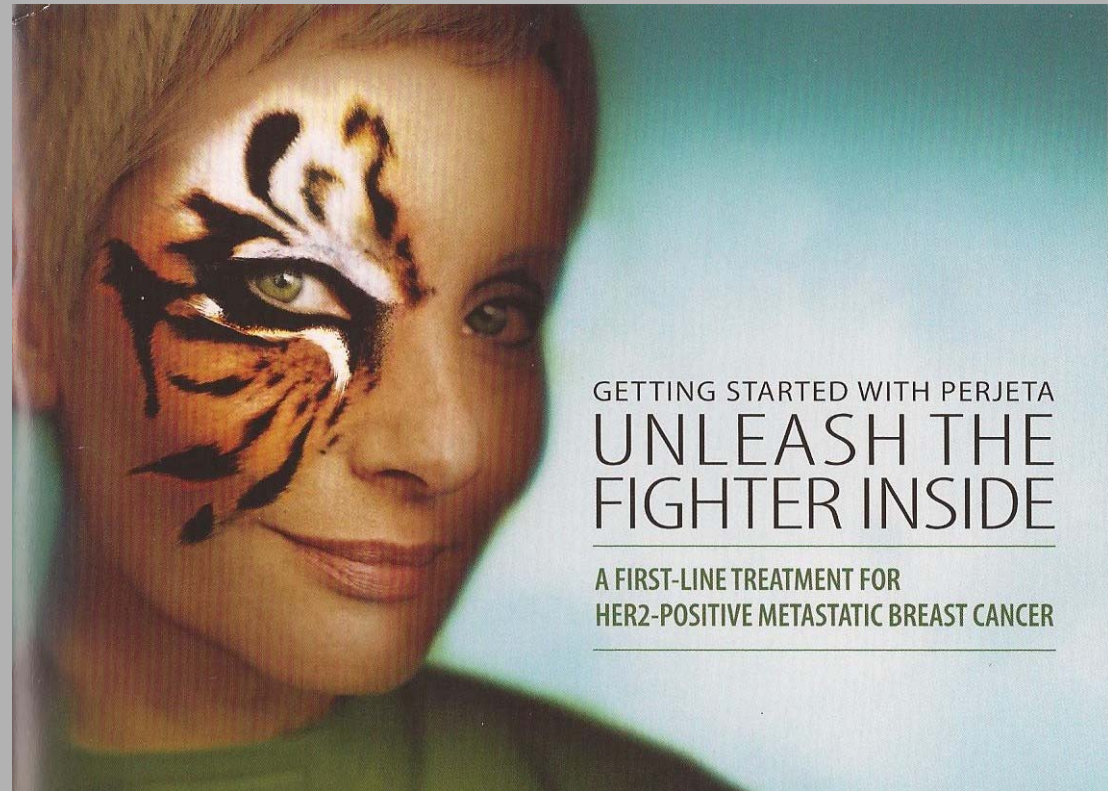
- Removab is de eerste therapie voor maligne ascites
  - In alle EpCAM positieve carcinomen
- Relatief korte behandelduur met een mogelijk langdurig therapeutisch effect
  - significant langer punctie-vrij interval
- Bijwerkingen zijn voorspelbaar, weinig in aantal, te managen en zijn reversibel
  - en geen haarverlies



# Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumab),



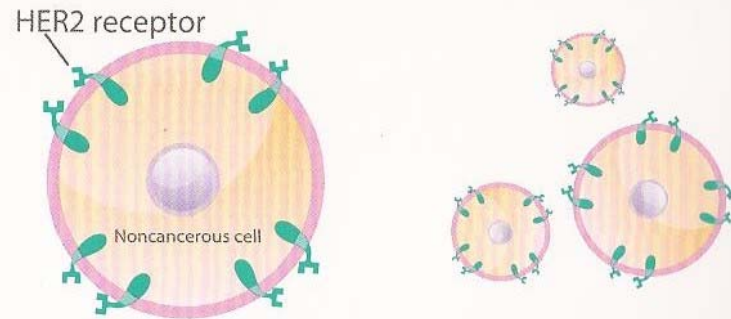
# HER2-positieve borstkanker



# Pertuzumab/Perjeta®

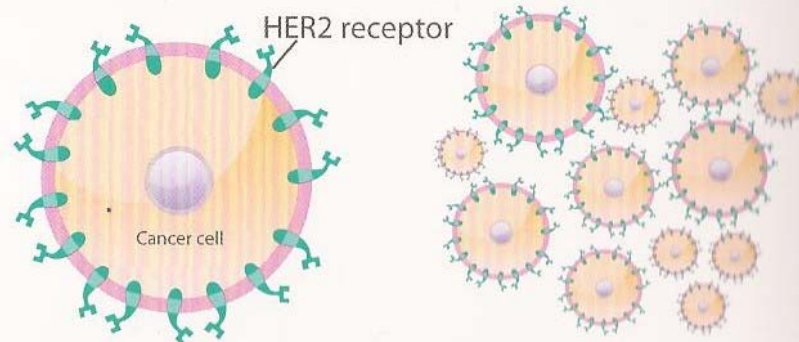


## NONCANCEROUS CELL



NORMAL AMOUNTS OF HER2 → RESULTS IN NORMAL CELL GROWTH AND DIVISION

## HER2-POSITIVE CANCER CELL

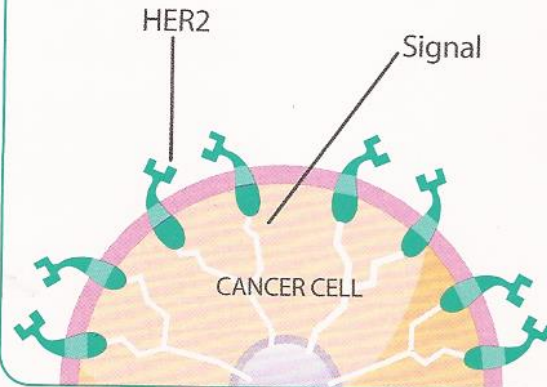


TOO MUCH HER2 → CAUSES CELLS TO GROW AND DIVIDE TOO RAPIDLY

# Pertuzumab/Perjeta®

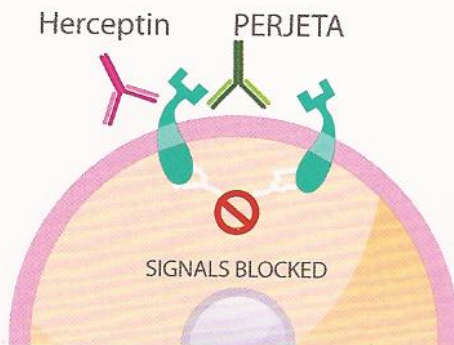


## HER2 TELLS CANCER TO GROW BY SENDING SIGNALS



- HER2 works by sending signals that tell cells to grow and divide
- One way that HER2 can send signals is by pairing with other HER receptors. This process is called **dimerization**

## PERJETA AND HERCEPTIN TARGET HER2



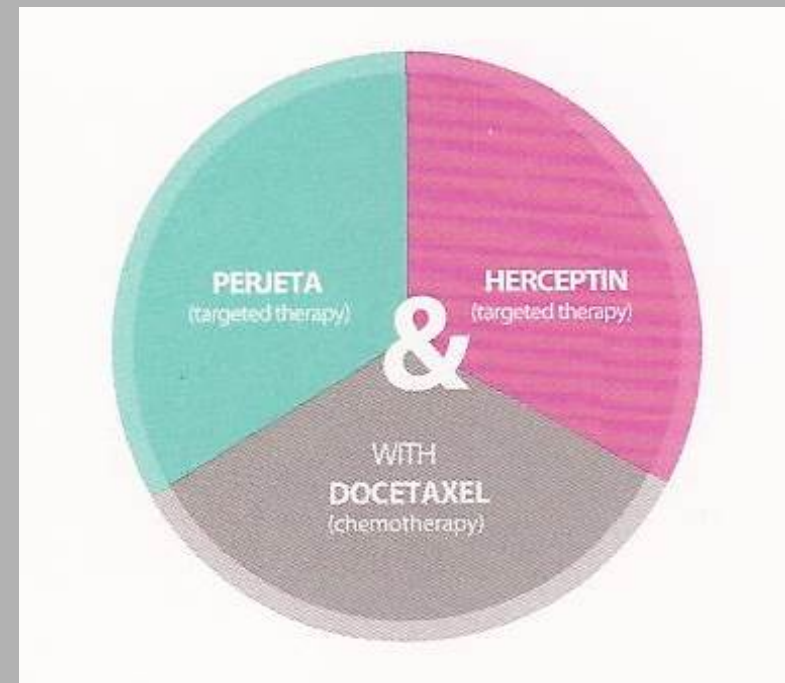
- PERJETA and Herceptin (trastuzumab) both target HER2 but work in different ways
- PERJETA is thought to block one method of signaling so that certain receptors are unable to pair (dimerization) with HER2
- Together, PERJETA and Herceptin are thought to create a stronger blockade against HER2 signals, helping to slow down cancer cell growth



# Pertuzumab/Perjeta<sup>®</sup>



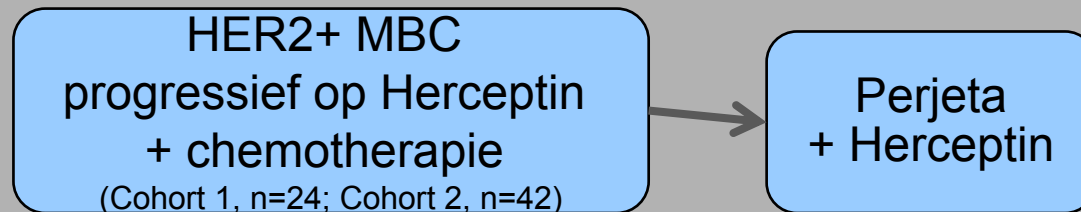
Het gebruik van Perjeta in combinatie met Herceptin resulteerde in een significante toename van antitumoractiviteit in xenograftmodellen met HER2-overexpressie.



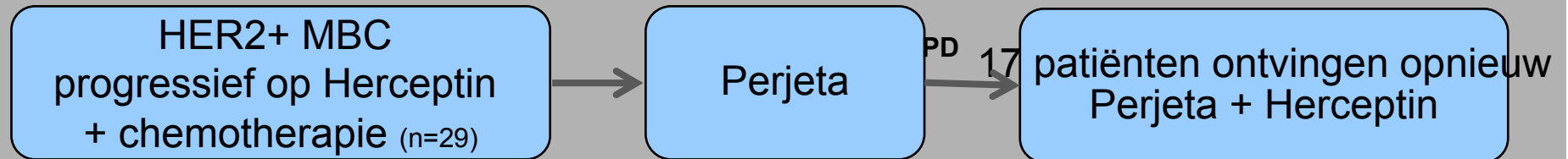
# BO17929: eenarmige fase II-studie bij gemetastaseerde borstkanker



## Cohorten 1 en 2<sup>1</sup>



## Cohort 3 (later toegevoegd aan studie)<sup>2</sup>



- **Primair eindpunt:**
  - **Response rate en clinical benefit rate (response rate + stabiele ziekte)**

MBC, metastatic breast cancer; PD, progressive disease

1) Baselga J. et al. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1138-44  
2) Cortés J. et al. Clin Oncol. 2012 May 10;30(14):1594-600

# BO17929: primair eindpunt : Response Rate en Clinical Benefit Rate



Patiënten, n (%)	Cohorten 1+2 PH (n = 66)	Cohort 3 P (n = 29)	Cohort 3 P→PH (n = 17)
Objectieve respons	<b>16 (24,2)</b>	1 (3,4)	3 (17,6)
Complete respons	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partiële respons	12 (18,2)	1 (3,4)	<b>3 (17,6)</b>
Clinical benefit rate	<b>33 (50,0)</b>	<b>3 (10,3)</b>	<b>7 (41,2)</b>
Stabiele ziekte ≥6 maanden	17 (25,8)	2 (6,9)	4 (23,5)
Progressieve ziekte	33 (50,0)	26 (89,7)	10 (58,8)

H, Herceptin; P, Perjeta

Adapted from Cortés J, et al. *J Clin Oncol* 2012; **30**:1594–1600.

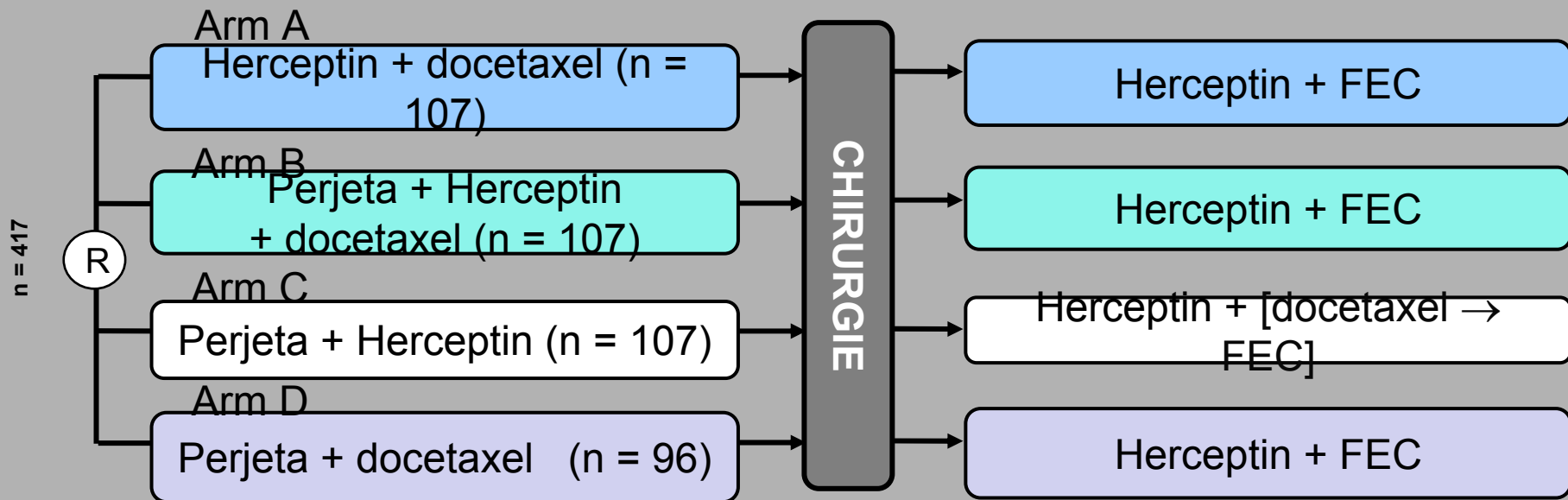


# NEOSPHERE (Neoadjuvante + adjuvante behandeling)



Neoadjuvante behandeling (q3w x 4)

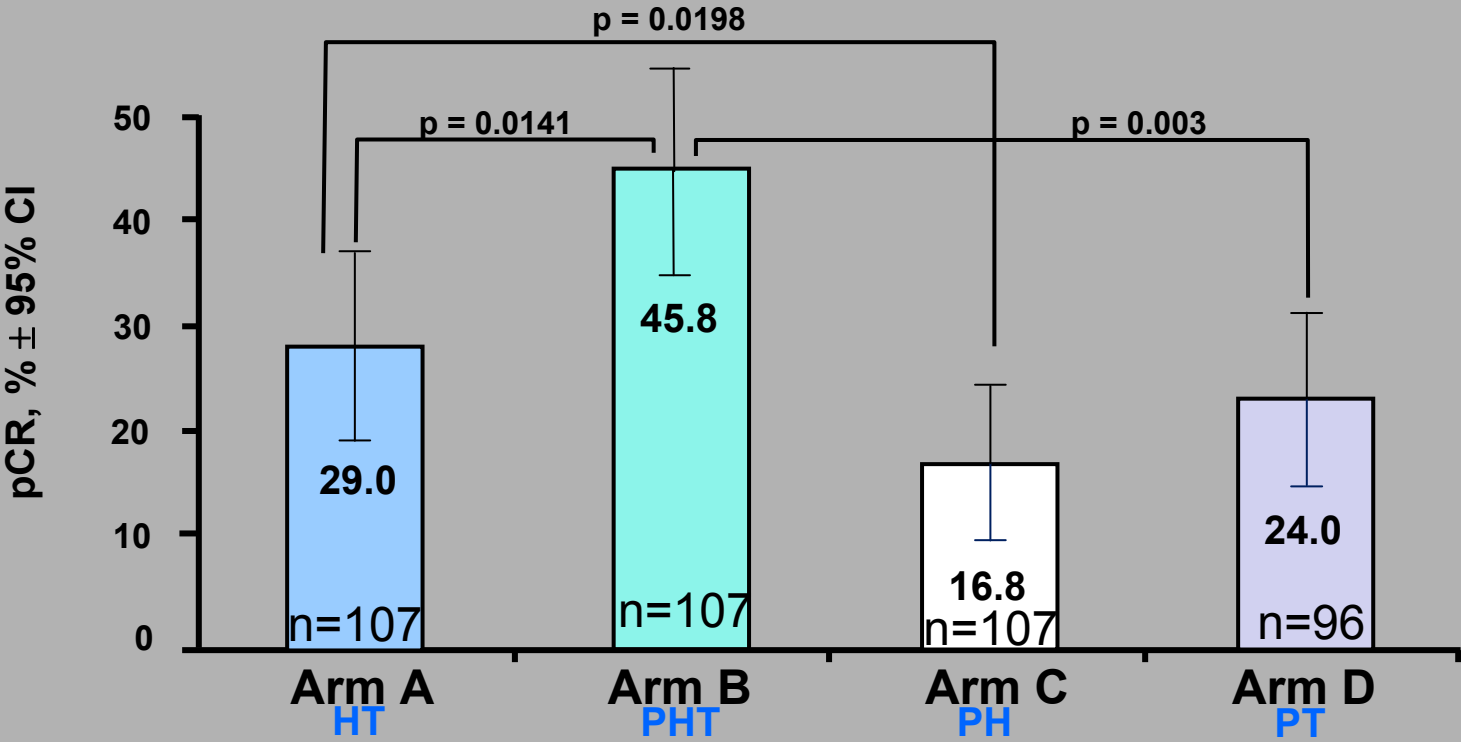
Adjuvante behandeling



Neoadjuvant treatment: Herceptin 8→6 mg/m<sup>2</sup>; Perjeta 840→420 mg/m<sup>2</sup>; docetaxel 75→100 mg/m<sup>2</sup>. Adjuvant treatment: FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide q3w x 3; docetaxel q3w x 4, Herceptin: 93w cycles 5–17 except arm D 93w cycles 5–21

Gianni et al. Lancet Oncol 2012; 13(1):25-32  
SPC Perjeta 2013

# Primair eindpunt: pathologische complete respons



H, Herceptin; P, Perjeta; T, docetaxel, ITT populatie

Gianni et al. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32  
SPC Perjeta 2013

# Bijwerkingen



	Perjeta + Herceptin + docetaxel	placebo + Herceptin + docetaxel
	n = 407* (%)	n = 397* (%)
<b>Diarree</b>	<b>66,8</b>	46,3
<b>Alopecia</b>	60,9	60,5
<b>Neutropenie</b>	52,8	49,6
<b>Misselijkheid</b>	42,3	41,6
<b>Vermoeidheid</b>	37,6	36,8
<b>Uitslag / Rash</b>	<b>33,7</b>	24,2
<b>Verminderde eetlust</b>	29,2	26,4
<b>Mucositis/slijmvliesontsteking</b>	<b>27,8</b>	19,9
<b>Asthenie</b>	26	30,2
<b>Perifeer oedeem</b>	23,1	30
<b>Constipatie</b>	15	<b>24,9</b>
<b>Febriele neutropenie</b>	<b>13,8</b>	7,6
<b>Droge huid</b>	<b>10,6</b>	4,3

\*Alle patiënten die ten minste een dosering studiemedicatie hebben ontvangen

Baselga J. et al. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19.

# Bijwerkingen: graad $\geq 3$



	Perjeta + Herceptin + docetaxel	placebo + Herceptin + docetaxel
	n = 407* (%)	n = 397* (%)
Diarree	7,9	5,0
Neutropenie	48,9	45,8
Vermoeidheid	2,2	3,3
Asthenie	2,5	1,5
Febriële neutropenie	13,8	7,6
Perifere neuropathie	2,7	1,8
Leukopenie	12,3	14,6
Anemie	2,5	3,5
Granulocytopenie	1,5	2,3
Linkerventrikeldisfunctie	1,2	2,8
Dyspneu	1,0	2,0

\*Alle patiënten die ten minste een dosering studiemedicatie hebben ontvangen

Baselga J. et al. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19.

# Cardiale veiligheid



- Incidentie linkerventrikeldisfunctie < 10%
  - 5,4% in de groep behandeld met Perjeta
  - 8,6% in de groep behandeld met placebo
- Symptomatische systolische linkerventrikeldisfunctie
  - 1,2% in de Perjeta-groep
  - 3,3% in de placebogroep

Bepaal de LVEF voorafgaand aan het eerste gebruik van Perjeta en vervolgens om de drie cycli gedurende de behandeling om te controleren of de LVEF binnen de door de instelling gehanteerde normaalwaarden

# Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumab)



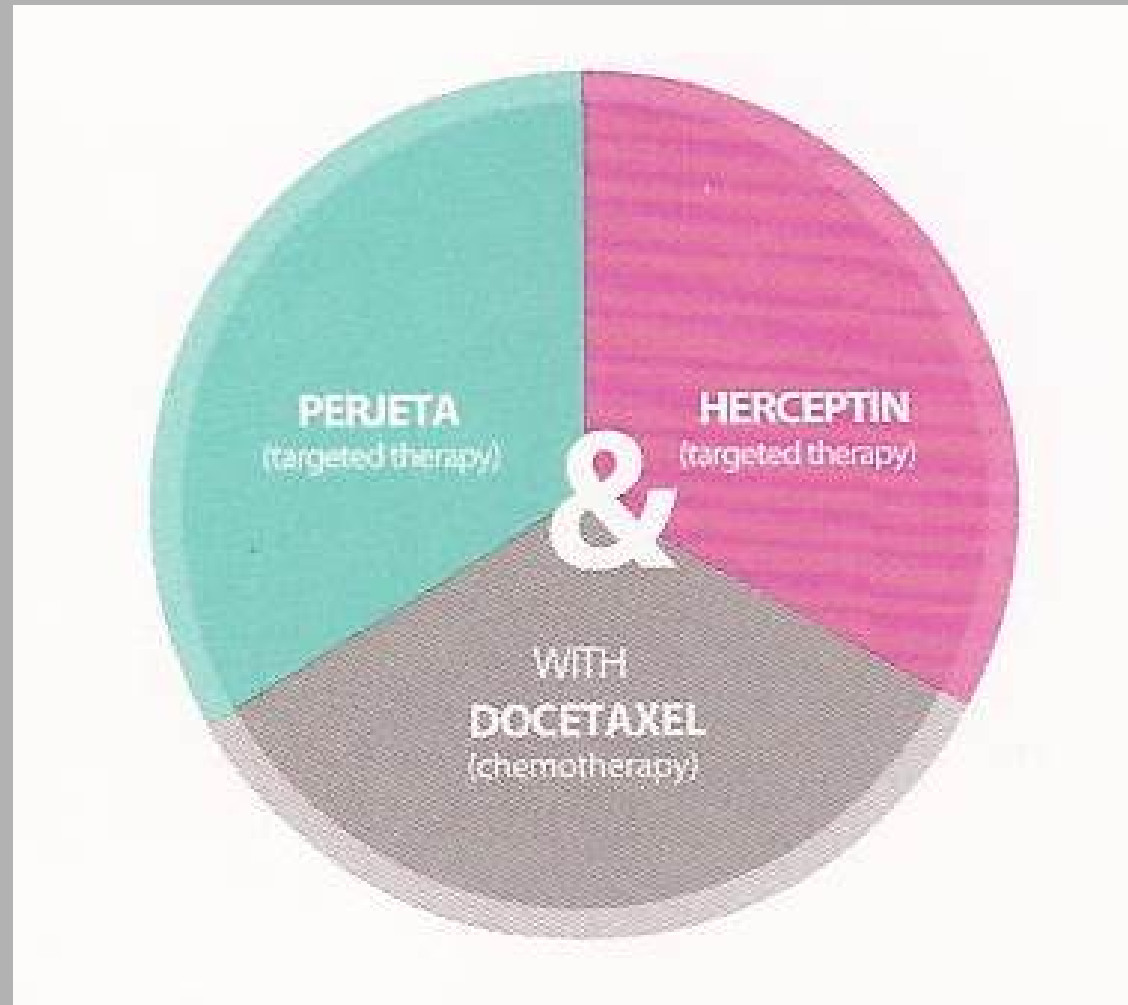
- Perjeta is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam dat geproduceerd wordt in zoogdiercellen (Chinese hamsterovariumcellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.
- Eén injectieflacon van 14 ml concentraat bevat 420 mg Perjeta in een concentratie van 30 mg/ml.
- Perjeta wordt toegediend middels een intraveneuze infusie in een 250 ml uit PVC of PVC-vrij polyolefine vervaardigde infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)..
- 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.



SPC Perjeta 2013



# Pertuzumab/Perjeta<sup>®</sup>



# Pertuzumab/Perjeta®



If your doctor stops your docetaxel (chemotherapy), you may still take PERJETA and Herceptin.

If your doctor delays or stops Herceptin treatment, then PERJETA should also be delayed or stopped.

# Therapeutische indicatie



- Pertuzumab is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met Herceptin en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gehad.
- **Pertuzumab is beschikbaar per 1 juli 2013**

**In Nederland ongeveer 600 patiënten per jaar**  
*(500 recurrence na eBC, 100 de novo mBC)*

# INLYTA® (axitinib)



**Inlyta.**  
axitinib

HET NIEUWE GEZICHT VAN  
2eLIJNS MRCC BEHANDELING

**6,8**

**MAANDEN**

MEDIANE PFS VS 4,7 MAANDEN MET SORAFENIB<sup>1</sup>

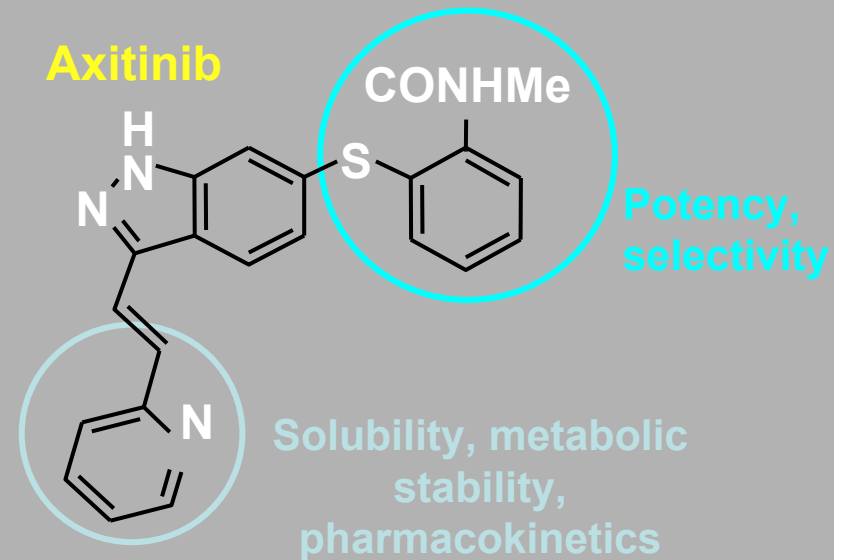
Inlyta is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC) na falen van een eerdere behandeling met sunitinib of een cytokine.<sup>2</sup>

INLYTA® heeft een indicatie voor de behandeling van patiënten met uitgebreid en/of gemetastaseerd niercel kanker na het falen van een voorafgaande behandeling van sunitinib of een andere cytokine.



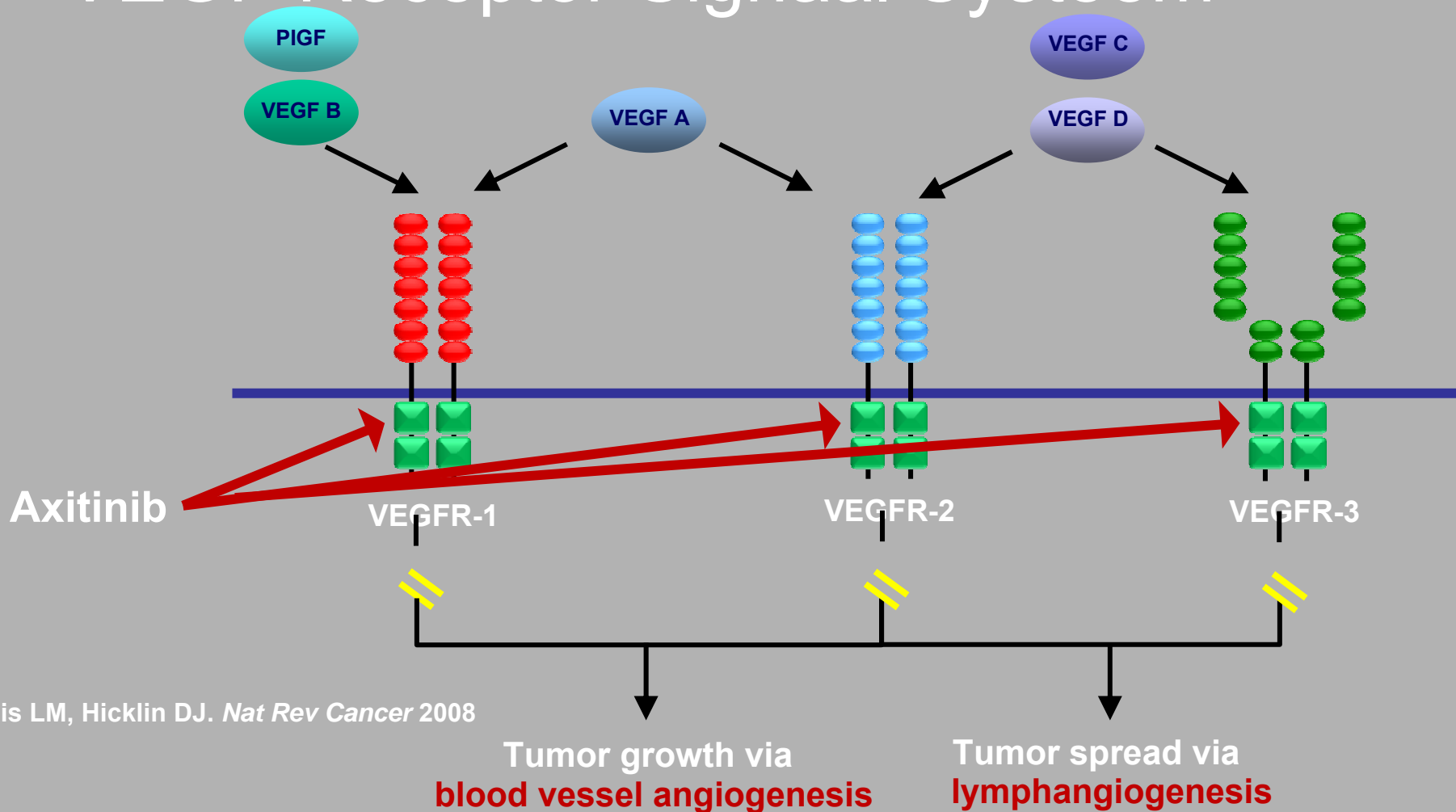
# Axitinib is een potente, en selectieve Inhibitor of VEGF Receptors 1, 2, en 3

- Small molecule indazole derivative
- 5 mg and 1 mg film coated tablet



**Structure-based drug design allows optimization of critical binding elements**

# Axitinib zorgt voor ingrijpen op tumor progressie door het remmen van het VEGF Receptor Signaal Systeem



Ellis LM, Hicklin DJ. *Nat Rev Cancer* 2008

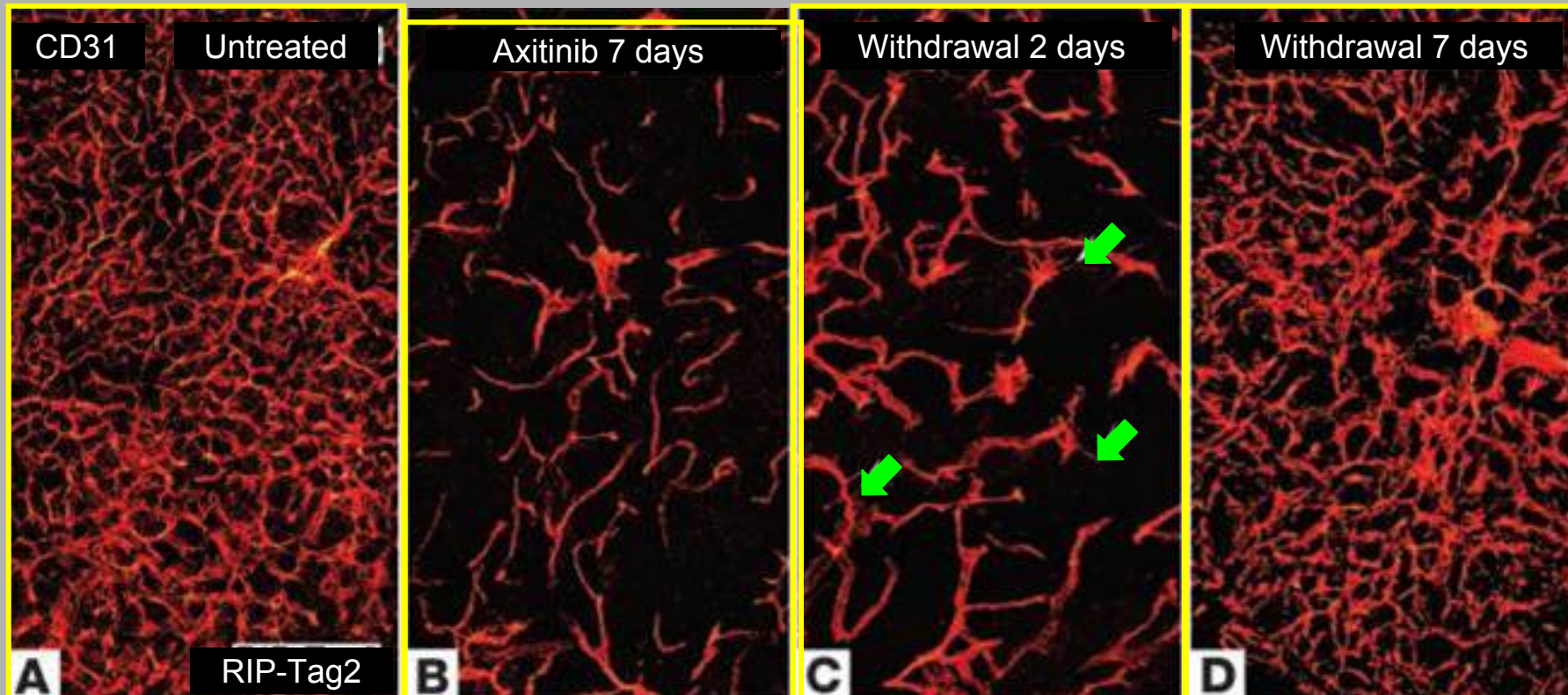


# Axitinib Reduceerd het aantal tumor bloedvaten



## Axitinib reduceerd tumor bloedvaten in 7 dagen

- Stoppen van Axitinib resulteert in nieuwe groei van bloedvaten



Mancuso MR, et al. *J Clin Invest* 2006



# INLYTA<sup>®</sup> (axitinib)

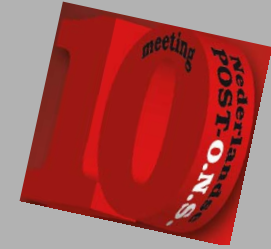


Demonstrated in a phase 3 trial: **6.7 months** median PFS with INLYTA vs **4.7 months** with sorafenib  
(95% CI: 6.3, 8.6 and 4.6, 5.6, respectively; HR=0.67 [95% CI: 0.54, 0.81;  $P < .0001$ ])

AXIS TRIAL

**THE FIRST HEAD-TO-HEAD**  
PHASE 3 TRIAL VS SORAFENIB IN 2ND-LINE mRCC  
AFTER FAILURE OF ONE PRIOR SYSTEMIC THERAPY

# AXIS Study Design



## Eligibility criteria:

Histologically-confirmed mRCC with clear-cell component  
Failure of prior first-line regimen containing  $\geq 1$  of:

- Sunitinib
- Bevacizumab +IFN- $\alpha$
- Temsirolimus
- Cytokine(s)

N=723



**Axitinib**  
5 mg b.i.d.

**Sorafenib**  
400 mg b.i.d.

Treat until PD, unmanageable AE or withdrawal of consent

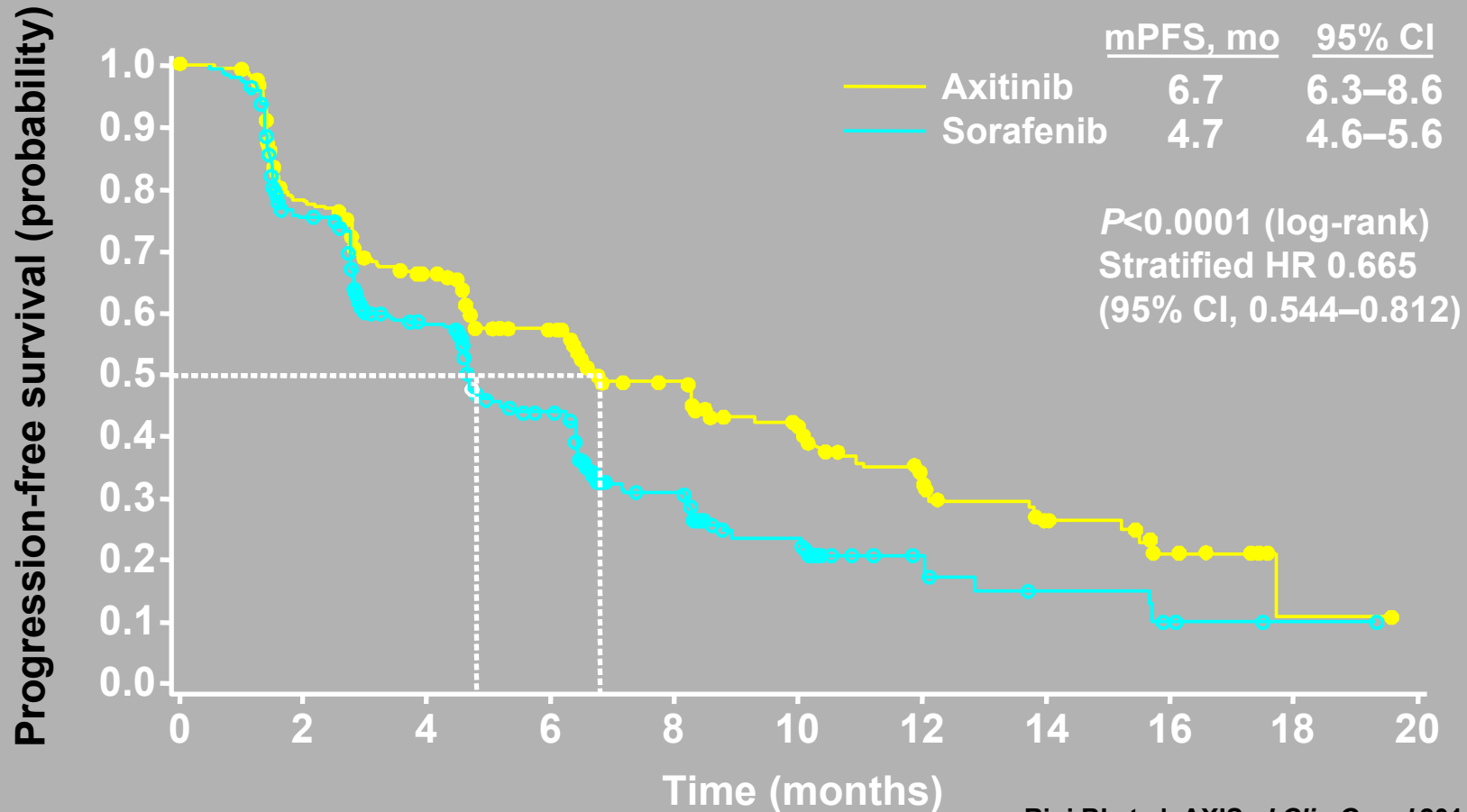
## Stratification:

- Prior regimen
- ECOG PS (0 vs 1)

- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: OS, ORR, duration of response, safety, QoL (FKSI and EQ-5D)

Rini BI et al. AXIS, *J Clin Oncol* 2011

# Progressie-vrije overleving (IRC Assessment)



Subjects at risk, n

Axitinib	361	256	202	145	96	64	38	20	10	1	0
Sorafenib	362	224	157	100	51	28	12	6	3	1	0

Rini BI et al. *AXIS, J Clin Oncol* 2011

# Bijwerkingen\*



Event	Axitinib (%)		Sorafenib (%)	
	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
Diarrhea	55	11	53	7
Hypertension	40	16	29	11
Fatigue	39	11	32	5
Nausea	32	3	22	1
Vomiting	24	3	17	1
Hypothyroidism	19	<1	8	0
Stomatitis	15	1	12	<1
Hand-foot syndrome	27	5	51	16
Rash	13	<1	32	4
Alopecia	4	0	32	0

\*All-causality; highest AEs of interest.

Rini BI et al. AXIS, *J Clin Oncol* 2011



# INLYTA<sup>®</sup> (axitinib)



Starting dose

**5 mg**  
twice daily

Dose adjustments can be made based on individual safety and tolerability



Administer doses approximately 12 hours apart



Swallow whole with a glass of water



May be taken with or without food

- ▶ The half-life of INLYTA ranges from 2.5 to 6.1 hours, which supports twice-daily dosing



5 mg



1 mg

Film-coated tablets in 2 different strengths allow for titration

Tablets shown are actual size.

- ▶ Do not break apart INLYTA tablets

Dose increases may be considered for certain patients.

**10 mg**  
twice daily

**7 mg**  
twice daily

Starting dose

**5 mg**  
twice daily

**3 mg**  
twice daily

**2 mg**  
twice daily

Management of some adverse events (AEs) may require temporary interruption, permanent discontinuation, and/or dose reduction.



# Conclusie



- Axitinib behandeling geeft een significant en klinische verbetering in de progressive vrije overleving vergeleken met Sorafinib in teruggekeerde niercel kanker
- Axitinib heeft een vergelijkbaar bijwerkingen profiel in vergelijking met Sorafenib met uitzondering van ↓hand-voet huid reactie, ↓rash, en ↓alopecia
- Axitinib is een welkome aanvulling in het arsenaal van de behandeling van het uitgebreide en / of gemetastaseerde niercel kanker

Rini BI et al. AXIS, *J Clin Oncol* 2011

# Bedankt voor Uw aandacht

