

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



## Hot Topics

Jan Ouwerkerk

Research Coördinator Oncologie

Leids Universitair Medisch Centrum



# ONS groep 2014



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in de afgelopen 3 jaar



2011

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



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2012



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



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2013



Regorafenib bij GIST	Stivarga ®	Bayer
Radium 223		Bayer
Catumaxomab	Removab®	
Pertuzumab	Perjeta ®	Roche
Axitinib	Inlyta ®	Pfizer





ONS 39<sup>TH</sup> ANNUAL

# Congress

May 1-4, 2014

---

[congress.ons.org](http://congress.ons.org) • [#ONSCongress](https://twitter.com/ONSCongress)

---



# Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2014



\* Hoe kijken we naar de nieuwe therapieën

Afatinib

Gilotrif ®

Boehringer

Ingelheim

Trastuzumab-emtansine

Kadcyla ®

Roche

Entazulamide

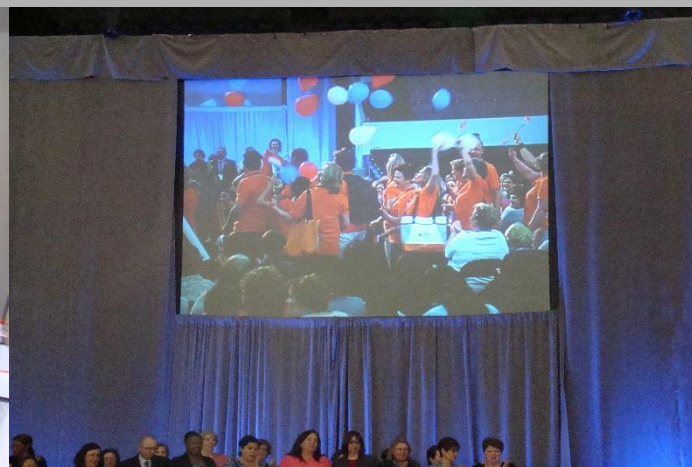
Xtandi ®

Astellas

Luer-access valves

Curos ®

Ivera Medcor



# Hoe kijken we naar nieuwe therapieën

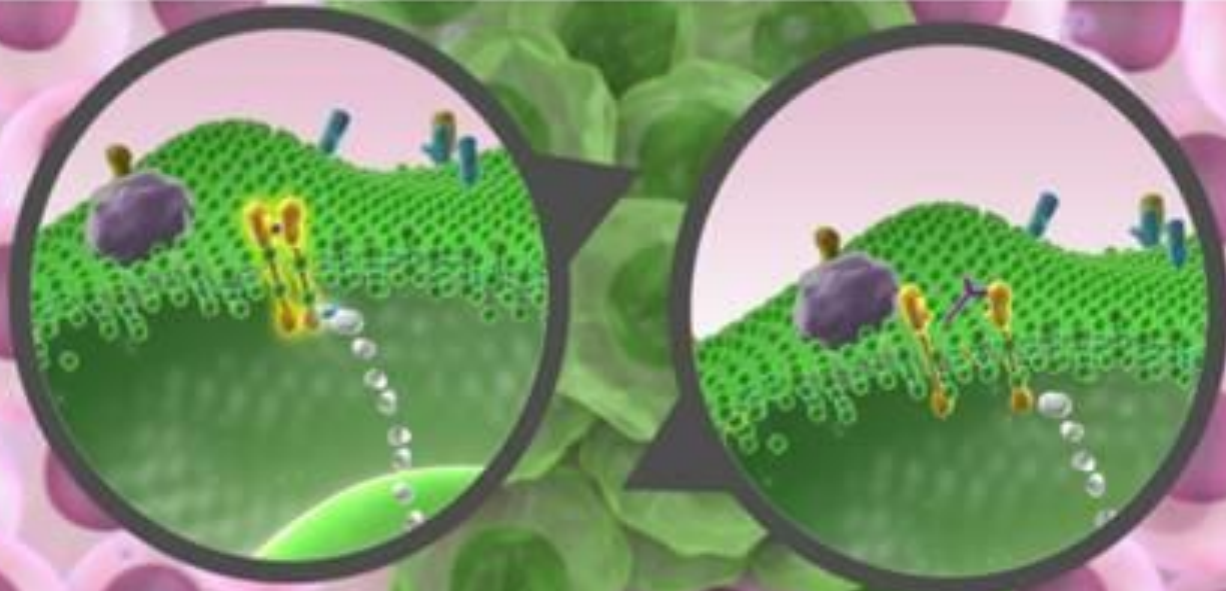




# Targeted Therapies zijn anders dan Chemotherapie!



New therapies disrupt cancer processes with precision.



[Http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies](http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies)

# Tips om makkelijker om te gaan met al die nieuwe kanker therapieën



- 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

# Verschillen van Targeted Therapies



Small Molecules



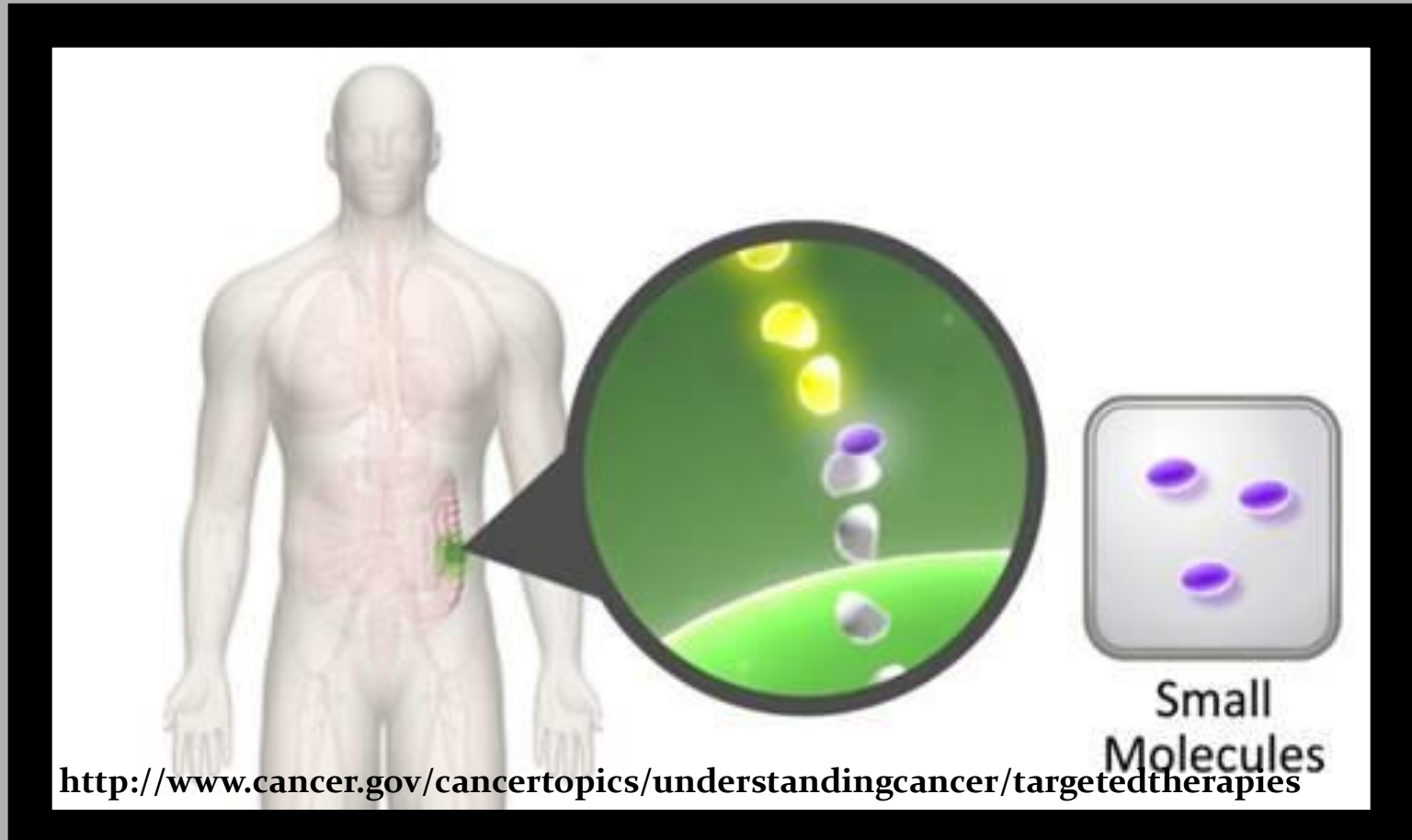
Antibodies



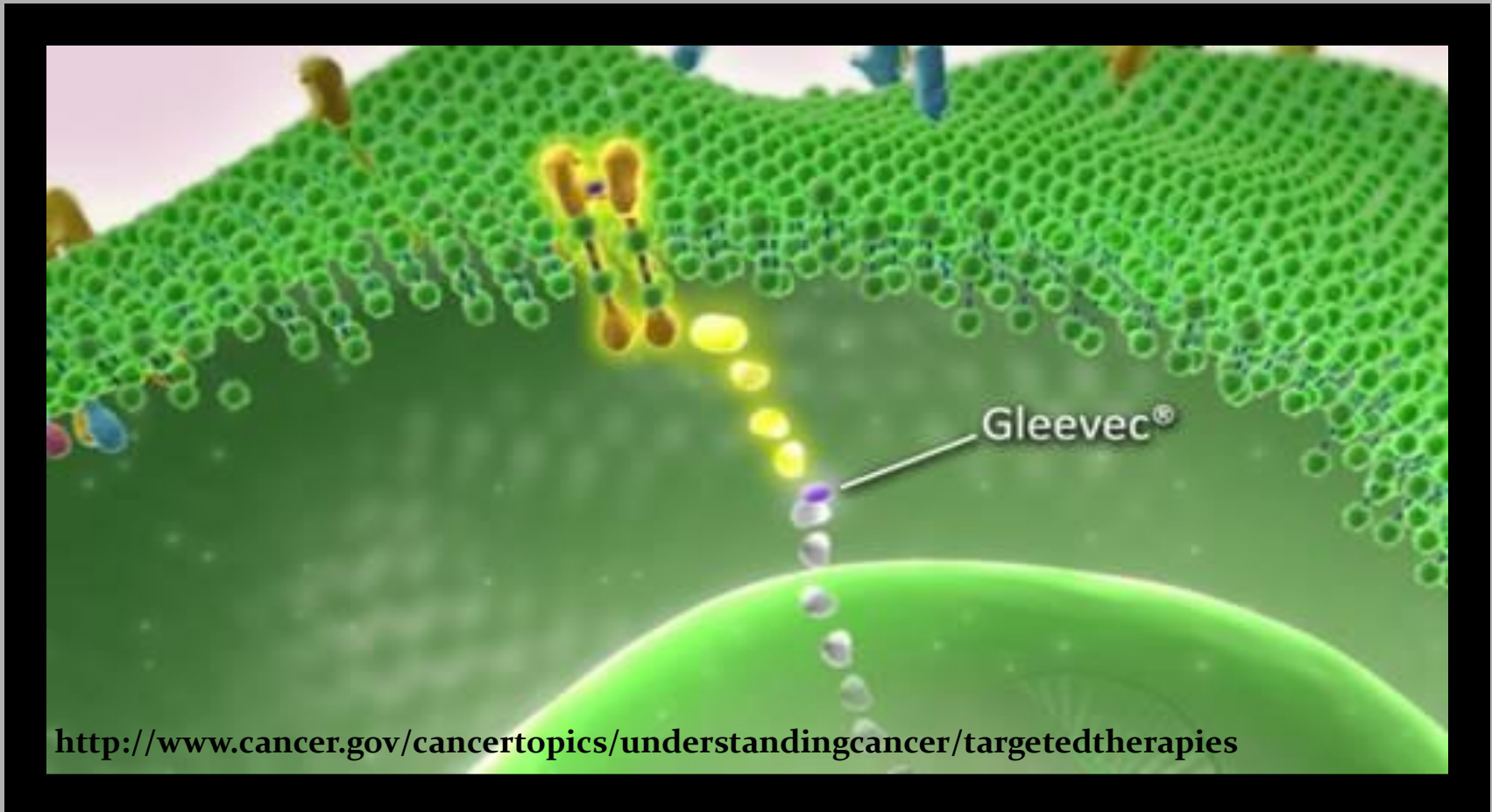
Vaccines

<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies>

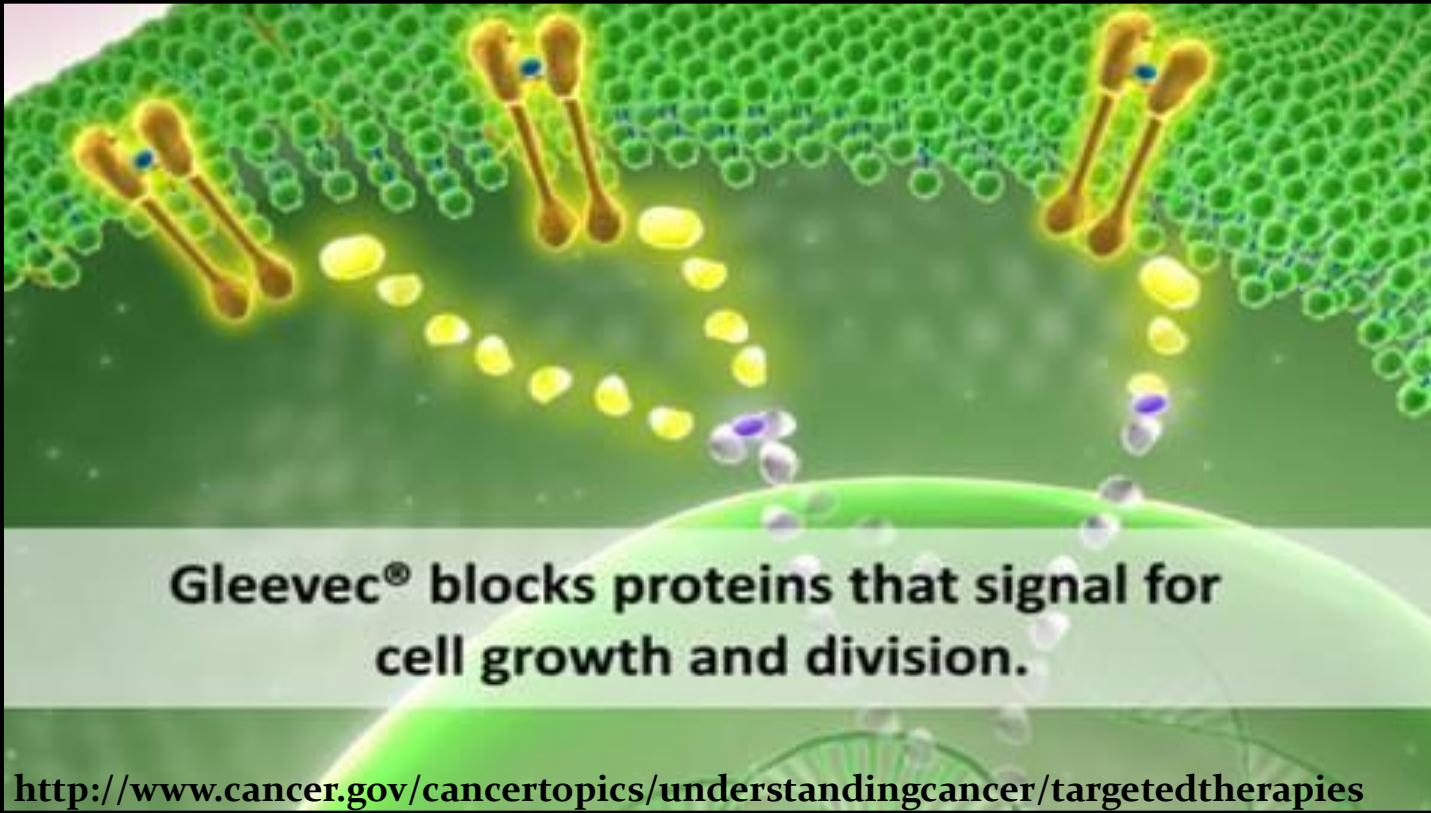
Als potentiële doelen zijn geïdentificeerd, zijn er medicijnen ontwikkeld om die doelen op de best mogelijke manier aan te vallen



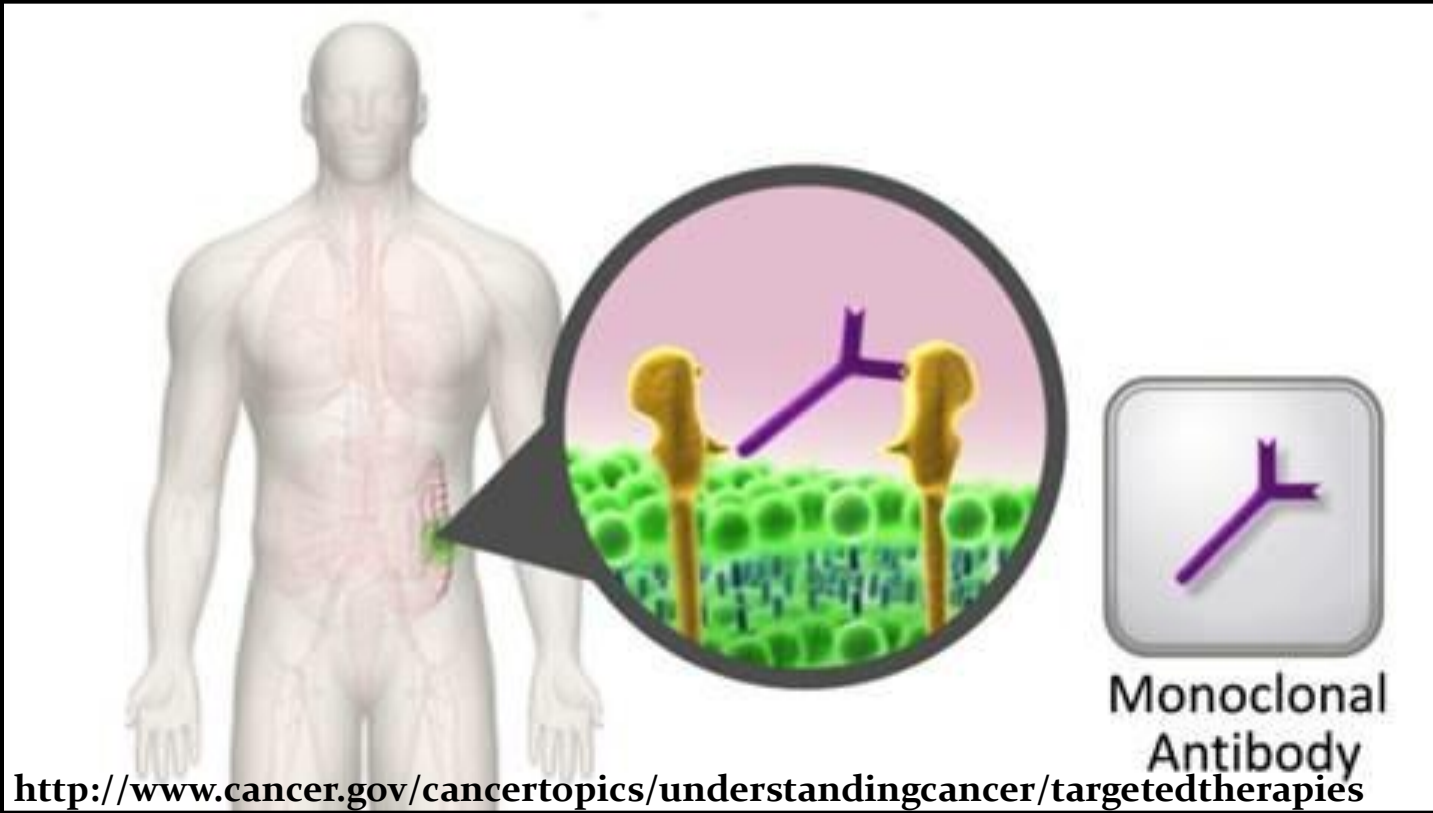
# Small Molecules kunnen door de cel membraam



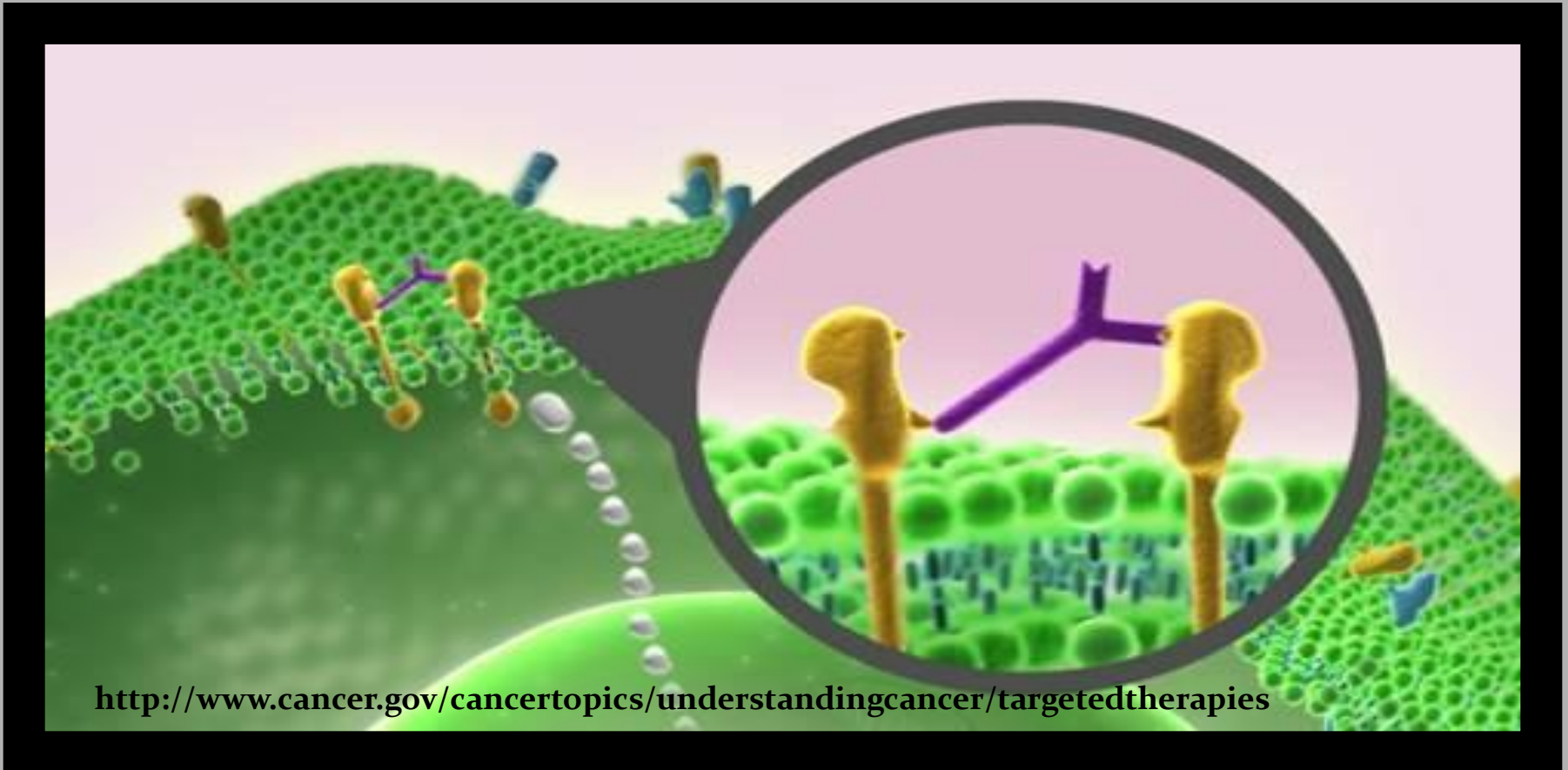
# Voorbeeld van een small molecule: imatinib (Gleevec®)



Als potentiële doelen zijn geïdentificeerd, zijn er medicijnen ontwikkeld om die doelen op de best mogelijke manier aan te vallen



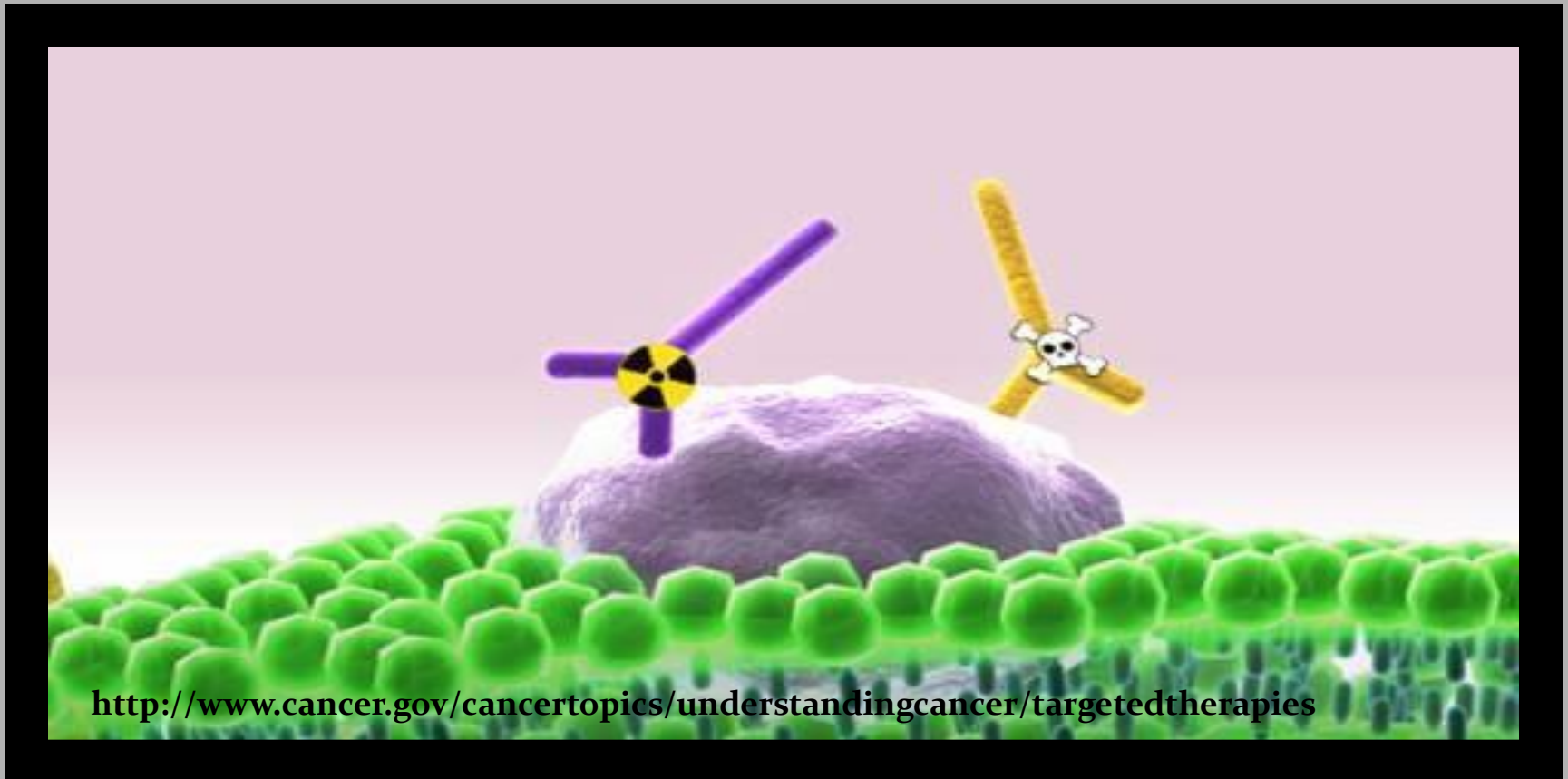
# Monoclonale antistoffen werken aan de buitenkant van de cel





# Monoclonale antilodien werken aan de buitenkant van de cel

(kunnen radioactieve moleculen of toxinen in de kankercel brengen)



# Eenmaal binnen de cel gaat de cytostatica werken en veroorzaakt celdood



<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies>

# Tips om makkelijker om te gaan met al die nieuwe kanker therapieën



- 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

# Nibs (tinibs, anibs, rafenibs)



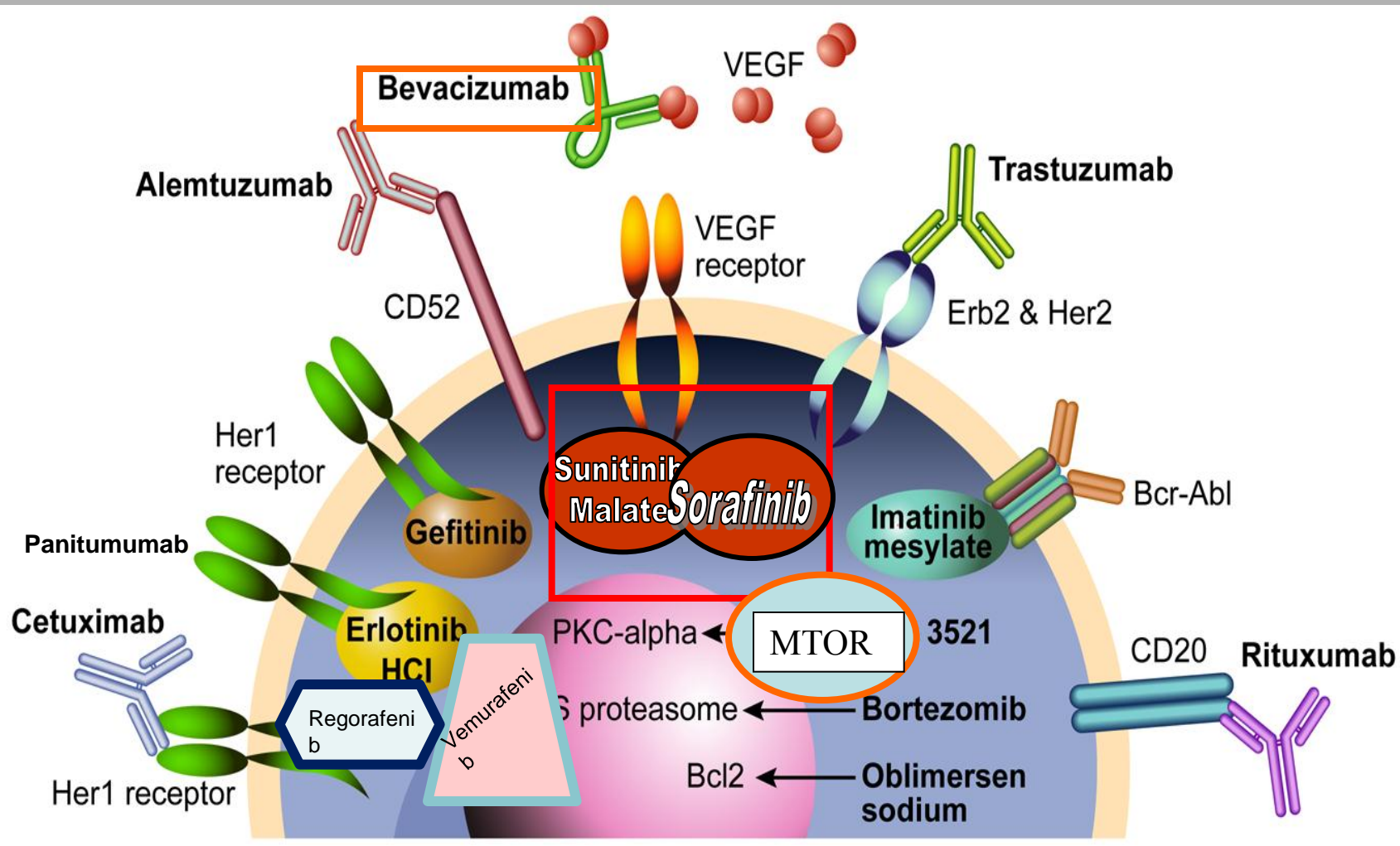
- Small molecules
- Tabletten
  - **Therapietrouw**
  - Mogelijk medicatie/voedsel, medicatie/medicatie interacties
  - Patiënt voorlichting
- Voorbeelden
  - Erlotinib, imatinib, pazopanib, sunitinib, sorafenib,

# Mabs



- Monoclonale antibodies
- Intraveneus/subcutaan
- Mogelijkheid voor infusie reacties
- Voorbeelden:  
tositumomab, rituximab, trastuzumab,  
panitumumab, bevacizumab

# Targeted Therapies zijn anders dan Chemotherapie!



# Wat betekent de naam?



## Monoclonal antibody = mab

- tositumomab and iodine 131
- rituximab
- trastuzumab
- panitumumab
- bevacizumab

<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?



- tositumomab and iodine 131
  - mo = mouse
- rituximab
  - xi = chimeric or cross between mouse and human
- trastuzumab, bevacizumab
  - zu = humanized
- panitumumab
  - u = fully human

<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?

**Tu = tumor**



- tositumomab and iodine 131
- rituximab
- trastuzumab
- panitumumab

[www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/united-states-adopted-names-council/naming-guidelines/naming-biologics/monoclonal-antibodies.page](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?

**ci = circulatory**

**li or l = immunomodulator**

- Bevac**ci**zumab
- Ipil**li**imumab

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



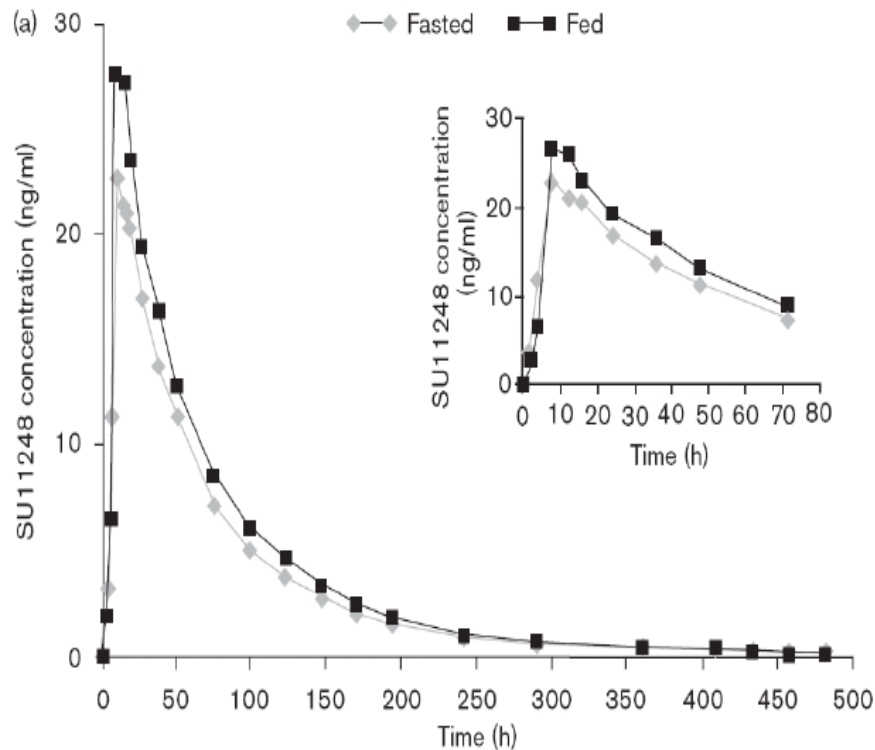
# Tips om makkelijker om te gaan met al die nieuwe kanker therapieën

- 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

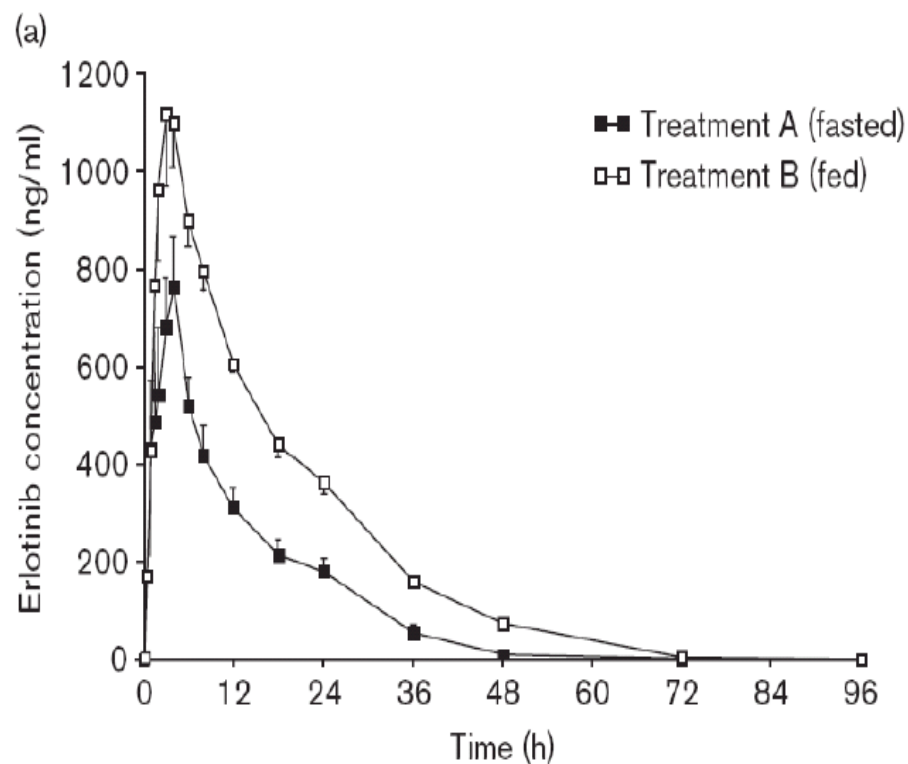
# De invloed van voedsel: het kan echt belangrijk zijn! (hoewel soms moeilijk te begrijpen...)



Sunitinib innemen bij  
de maaltijd



Erlotinib Nuchter  
innemen

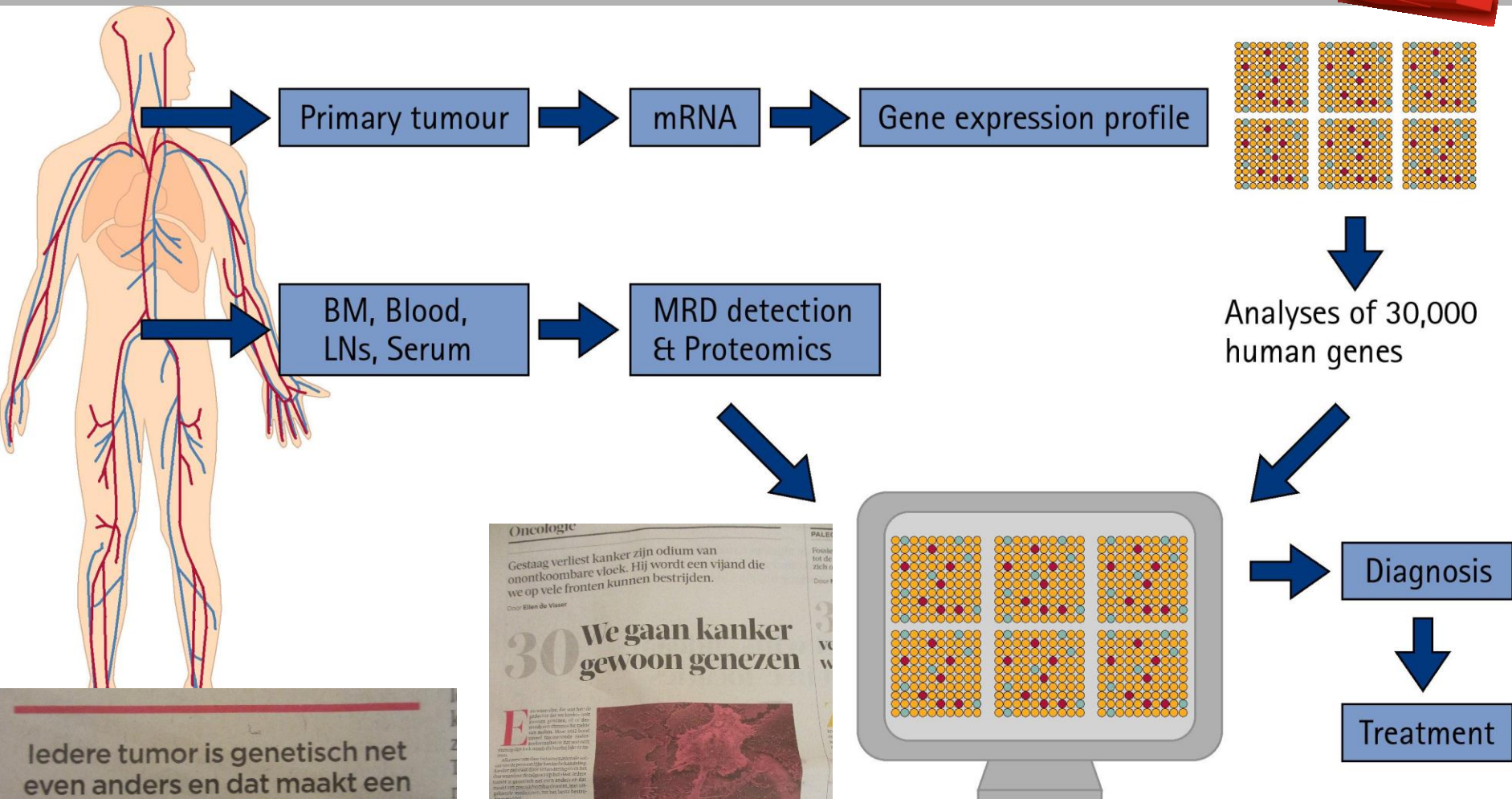




# Tips om makkelijker om te gaan met al die nieuwe kanker therapieën

- **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**

# Individualisering van behandeling



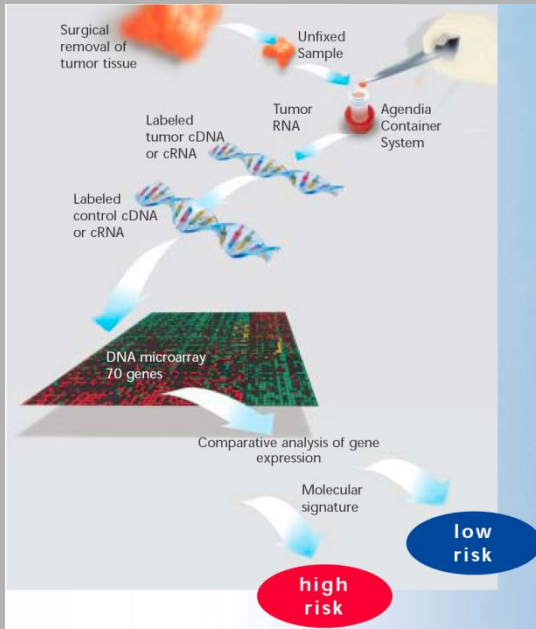
ledere tumor is genetisch net even anders en dat maakt een precisieaanval met individuele medicijnen de beste bestrijding



# Prognostische categorieën



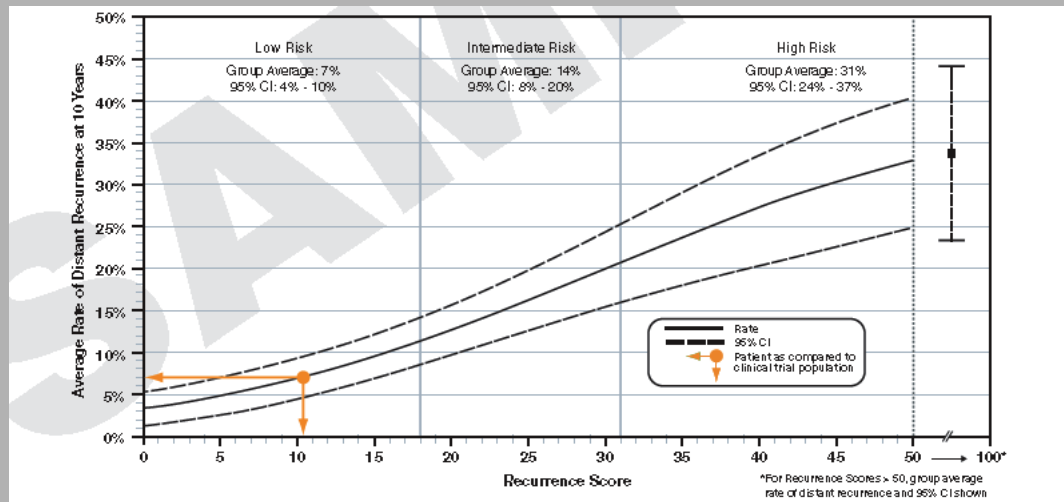
Twoe categorieën:



40% low risk  
60% high risk



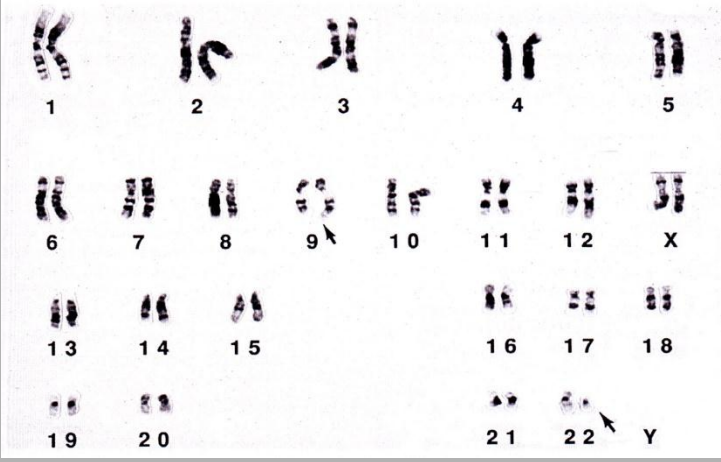
Drie categorieën:



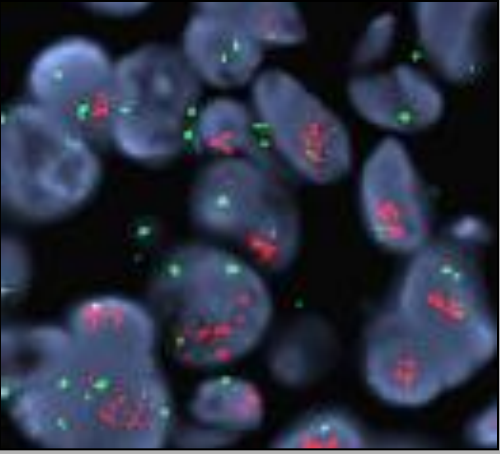
30% low risk  
45% intermediate risk  
25% high risk

→ How to treat?

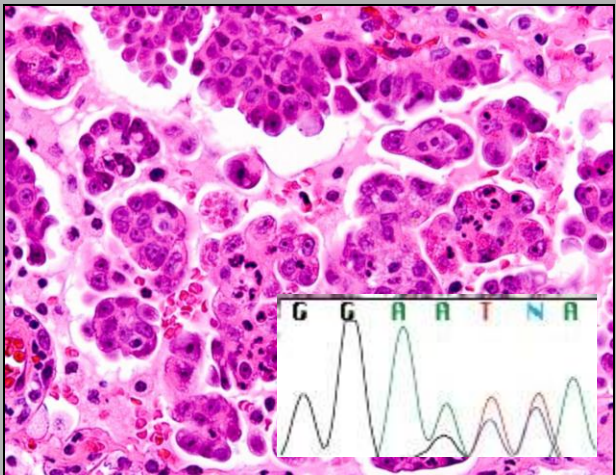
BCR-ABL Imatinib  
100% CML



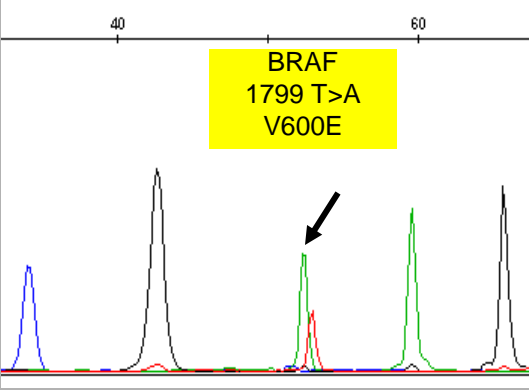
HER2 Trastuzumab  
20-30% IDC



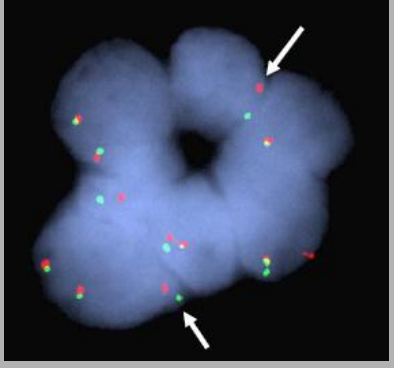
EGFR Erlotinib/ Gefitinib  
20% Lung adenocarcinomas



BRAF V600E PLX4032  
50-60% Melanoma

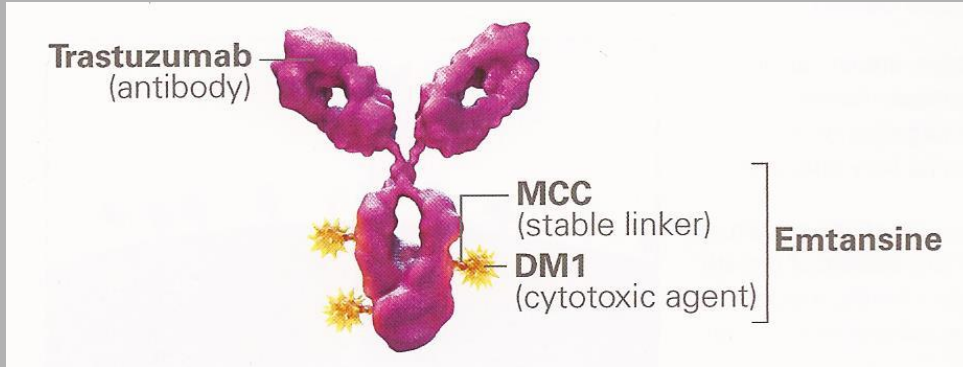
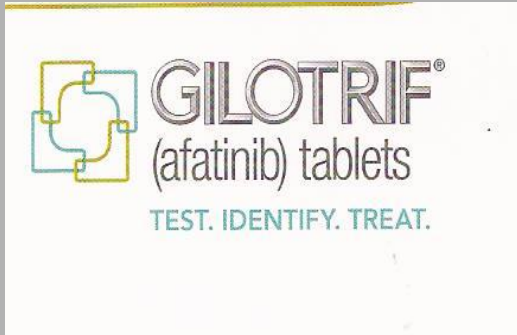


ALK Crizotinib  
3-5% Lung adenocarcinoma





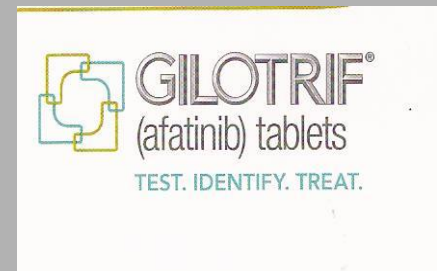
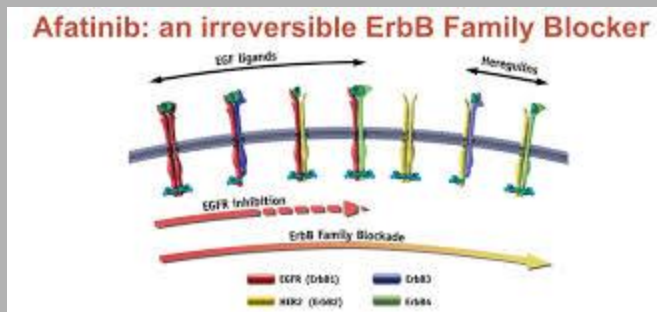
# The New Kids on the Block



# Afatinib / Gilotrif™



Eerste lijns behandeling van patienten met gemetastaseerd non-small cell lung cancer (NSCLC) tumoren met **epidermale groei factor receptor (EGFR) exon 19 mutatie of exon 21 (L858R) substitutie mutaties** bepaald door een FDA-goedgekeurde test. De veiligheid en effectiviteit van afatinib zijn tot nu toe **niet aangetoond** in patienten met tumoren met **andere** EGFR mutaties.



# Afatinib / Gilotrif®



- Tabletten
- Potentieel medicatie/medicatie en medicatie/voedsel interacties. Tegelijkertijd toedienen van P-gp **inhibitors** kan een verhoging geven van de dosis afatinib. Verlaag GILOTRIF met 10 mg per dag als het te veel bijwerkingen geeft. Tegelijkertijd toedienen van chronisch P-gp **inducers** kunnen een verlaging geven van de toegediende dosis afatinib. Verhoog de dosis GILOTRIF met 10 mg per dag als dit geen al te veel bijwerkingen geeft.
- Targets kinase domein van EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), en HER4 (ErbB4). **EGFR test moet gedaan worden om te bepalen of deze medicatie bij de patiënt gebruikt moet worden (personalized medicine).**
- Bijwerkingen: **Gelijk aan erlotinib**. Diarree, dermatologische huidtoxiciteit (rash), interstitiële long ziekte, lever toxiciteit, cardiale toxiciteit (verlaging van de LVEF) <http://www.gilotrif.com>

# Afatinib / Gilotrif®

## LUX-LUNG 3 studie in EGFR M+ in m-NSCLC



Inclusion  
Criteria:

- EGFR TKI-naïve
- mNSCLC stage IIIB/IV adenocarcinoma
- **EGFR M+**
- ECOG 0 or 1



2:1 randomization  
N=345



**GILOTRIF**

40 mg orally once daily until  
tumor progression (n=230)



Pemetrexed/cisplatin

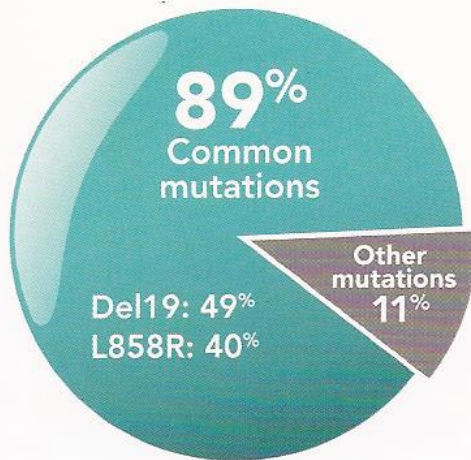
500 mg/m<sup>2</sup> / 75 mg/m<sup>2</sup> IV,  
q3w up to 6 cycles (n=115)

# Afatinib / Gilotrif®



## Majority of patients in LUX-Lung 3 had common EGFR mutations

Overall study population by mutation subtype<sup>1</sup>



- Common mutations represent approximately 85% to 90% of EGFR mutations in mNSCLC<sup>2</sup>

Testing for common EGFR mutations is an important step in determining treatment with GILOTRIF

1. Conference Board. (2010). L858R mutation in lung cancer. FDA. <http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrt010110.pdf>

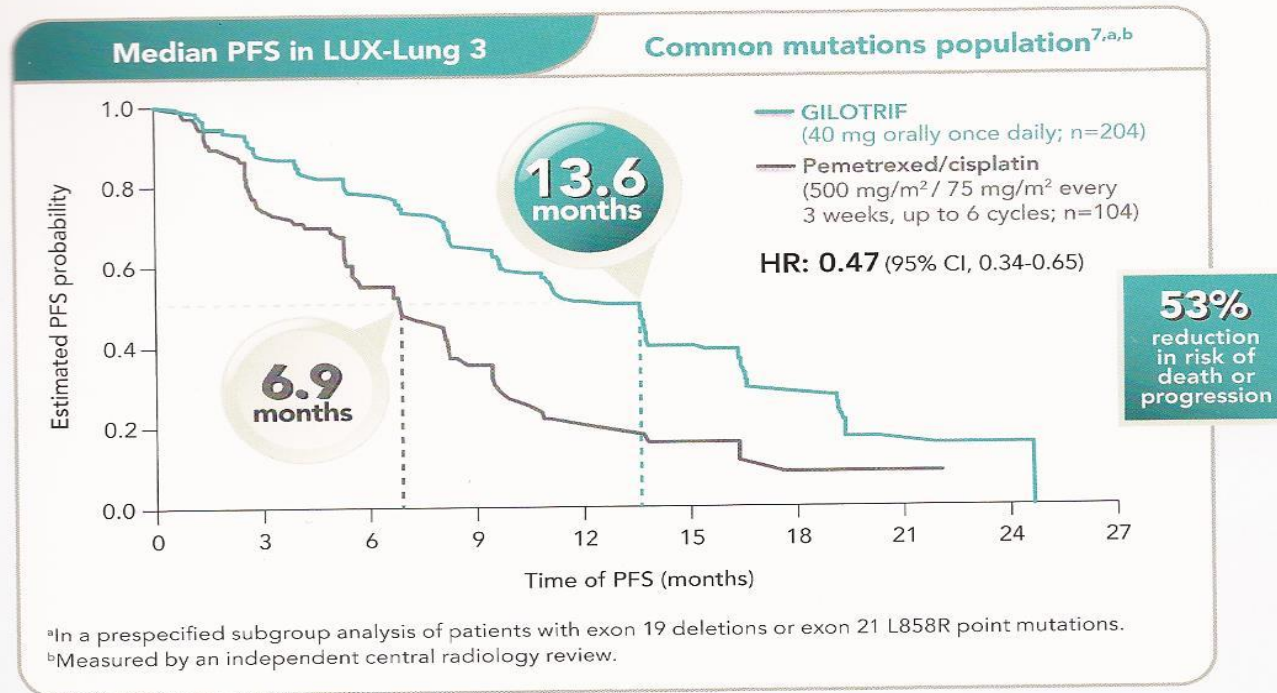
# Afatinib / Gilotrif®



IN THE INDICATED POPULATION OF PATIENTS WITH COMMON MUTATIONS\*

**GILOTRIF: Nearly double the PFS vs pemetrexed/cisplatin<sup>7</sup>**

PFS by independent review (common mutations\*)<sup>7</sup>



## OS

- 30.3 months OS with GILOTRIF vs 26.2 months with pemetrexed/cisplatin in patients with common EGFR mutations (HR: 0.82; 95% CI, 0.59-1.14)<sup>1,9</sup>
  - More than 70% of patients in LUX-Lung 3 received subsequent treatment at progression<sup>8</sup>

# Afatinib / Gilotrif®



## Adverse reactions reported in LUX-Lung 3 in $\geq 10\%$ of GILOTRIF-treated patients<sup>1</sup>

Adverse reaction	GILOTRIF (n=229)		Pemetrexed/cisplatin (n=111)	
	All grades, %	Grade 3 <sup>a</sup> , %	All grades, %	Grade 3 <sup>a</sup> , %
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhea	96	15	23	2
Stomatitis <sup>b</sup>	71	9	15	1
Cheilitis	12	0	1	0
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Rash/Dermatitis acneiform <sup>c</sup>	90	16	11	0
Pruritus	21	0	1	0
Dry skin	31	0	2	0
<b>Infections and infestations</b>				
Paronychia <sup>d</sup>	58	11	0	0
Cystitis	13	1	5	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Decreased appetite	29	4	55	4
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</b>				
Epistaxis	17	0	2	1
Rhinorrhea	11	0	6	0
<b>Investigations</b>				
Weight decreased	17	1	14	1
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Pyrexia	12	0	6	0
<b>Eye disorders</b>				
Conjunctivitis	11	0	3	0

# Afatinib / Gilotrif®





# Afatinib / Gilotrif®



For dry skin, your doctor may also recommend that you:

## Be sun safe

- Avoid intense exposure to sunlight, especially direct sunlight between 10 AM and 4 PM
- When outdoors, wear a broad spectrum (UVA/UVB) sunscreen that has a sun protectant factor (SPF) of at least 15
- Protect your head and eyes by wearing a hat and sunglasses



Mild	Moderate	Severe
<ul style="list-style-type: none"><li>• Looks like pus-filled pimples</li><li>• Little itching or pain</li><li>• Limited to 1 area of the body</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Looks like pus-filled pimples</li><li>• Some itching or pain</li><li>• May spread to more than 1 area of the body</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Looks like pus-filled pimples</li><li>• Increased itching and pain</li><li>• Has spread to more than 1 area of the body</li><li>• May become infected</li></ul>



# Afatinib / Gilotrif®



FOR 1ST-LINE TREATMENT

Prescribe **GILOTRIF** for mNSCLC with  
common EGFR mutations

Identify common EGFR mutations (Del19 and L858R). Treat with  
GILOTRIF and support patients through the Solutions Plus™ program.





# Afatinib / Gilotrif®

GIOTRIF™

40 mg

Filmtabletten

Afatinib

Zum Einnehmen  
28 x 1 Filmtablette

Boehringer  
Ingelheim

## How to take

- Take GILOTRIF at least 1 hour before or 2 hours after a meal
- Do not take a missed dose within 12 hours of the next dose

## Treatment duration

- Treatment should be continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient

## Multiple strengths

- Multiple tablet strengths are available for dose adjustment



GILOTRIF  
40-mg tablet  
Not actual size.



GILOTRIF  
30-mg tablet  
Not actual size.



GILOTRIF  
20-mg tablet  
Not actual size.



I'm scheduled to take my next tablet in...

**MORE THAN 12 HOURS** I'll take the dose I forgot now

**LESS THAN 12 HOURS** I'll skip the dose I forgot and take the next one at my regular time

# Afatinib / Gilotrif®

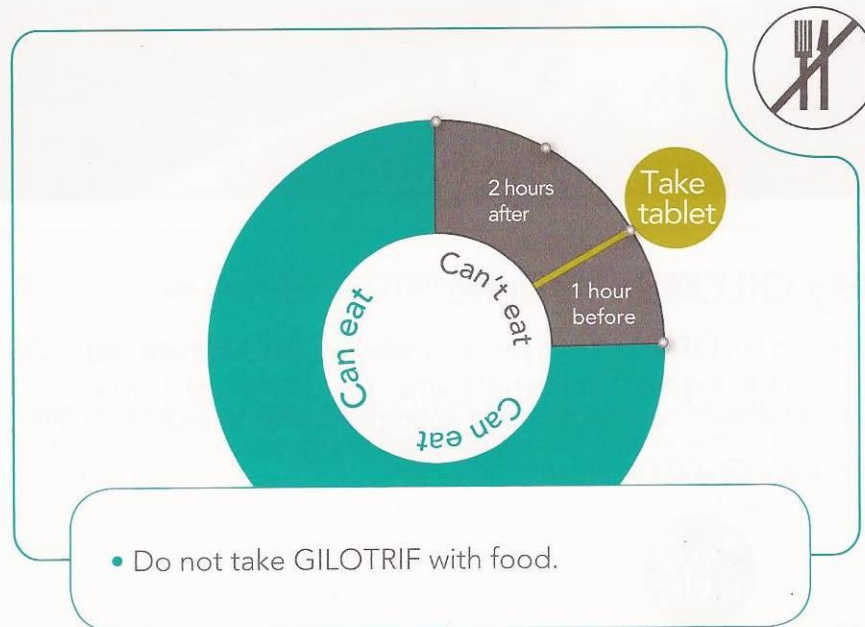


GILOTRIF is a tablet taken by mouth.



## Take without food

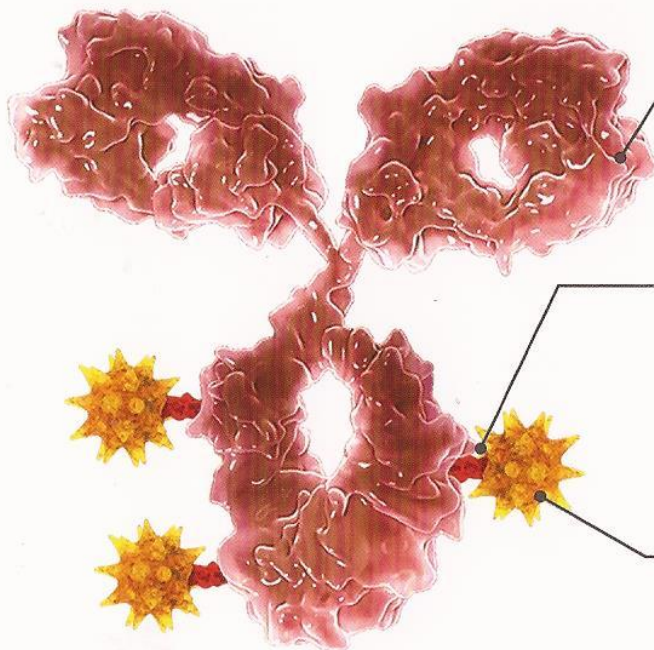
Take GILOTRIF on an empty stomach at least 1 hour before a meal or 2 hours after a meal. GILOTRIF may not be absorbed by your body properly if taken too close to eating.



# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



## Trastuzumab is linked with the cytotoxic agent DM1



### **Trastuzumab (monoclonal antibody)**

- Binds to HER2 at subdomain IV to effect anti-HER2 activities (see next page)

### **MCC\* (stable linker)**

- Covalently links DM1 to trastuzumab

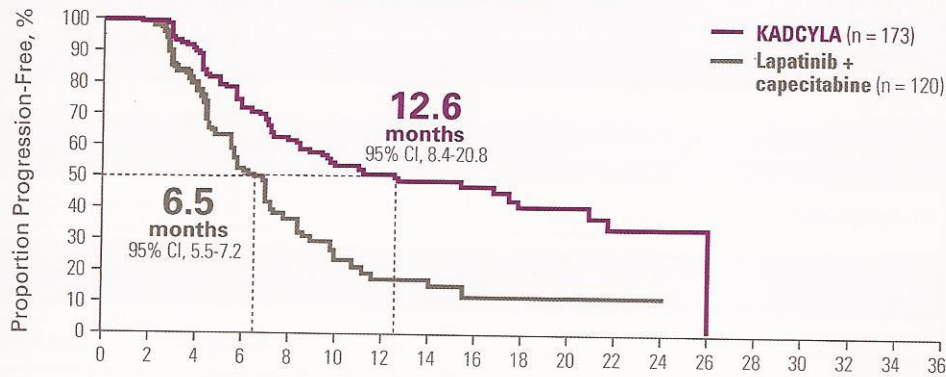
### **DM1\* (cytotoxic maytansinoid)**

- Inhibits tubulin polymerization to induce cell-cycle arrest and cell death

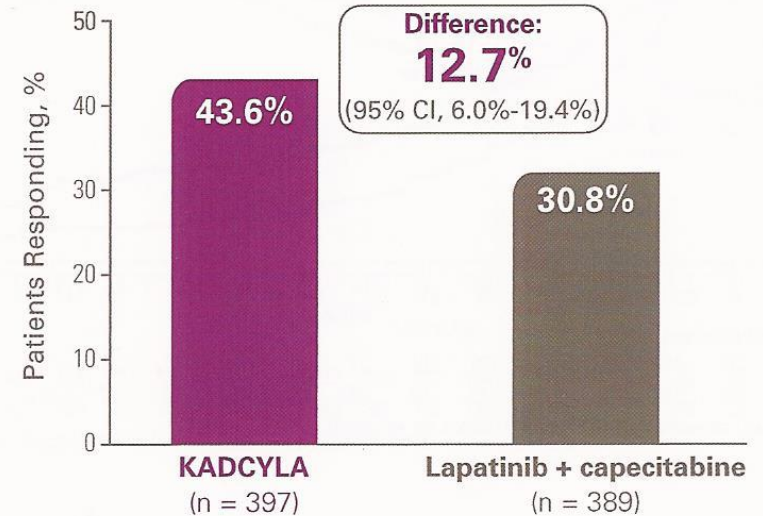
# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



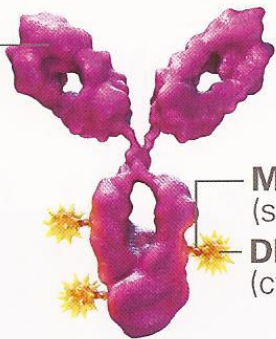
**Figure 8.** Median Duration of Response in the EMILIA Trial<sup>1</sup>



Objective Response Rates in the EMILIA Trial<sup>1</sup>



Trastuzumab  
(antibody)



MCC  
(stable linker)  
DM1  
(cytotoxic agent)

Emtansine

# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



**Table 1.** Most Common Adverse Reactions in the EMILIA Trial

Adverse Reaction (> 25%, all grades, or > 2%, grade 3 or higher, in either study arm)	ALL GRADES, %		GRADE ≥ 3, %	
	KADCYLA (n = 490)	Lapatinib plus Capecitabine (n = 488)	KADCYLA (n = 490)	Lapatinib plus Capecitabine (n = 488)
Nausea	39.8	45.1	0.8	2.5
Fatigue	36.3	28.3	2.5	3.5
Musculoskeletal pain	36.1	30.5	1.8	1.4
Thrombocytopenia	31.2	3.3	14.5	0.4
Increased transaminases	28.8	14.3	8.0	2.5
Headache	28.2	14.5	0.8	0.8
Constipation	26.5	11.1	0.4	0
Diarrhea	24.1	79.7	1.6	20.7
Peripheral neuropathy	21.2	13.5	2.2	0.2
Vomiting	19.2	29.9	0.8	4.5
Anemia	14.3	10.5	4.1	2.5
Stomatitis	14.1	32.6	0.2	2.5
Rash	11.6	27.5	0	1.8
Hypokalemia	10.2	9.4	2.7	4.7
Neutropenia	6.7	9.0	2.0	4.3
PPES	1.4	59.0	0	17.6

Abbreviation: PPES, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



- **Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:**
- **HER2-positieve\*, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten dienen:**
  - **eerdere therapie te hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of**
  - **een recidief te hebben ontwikkeld tijdens of binnen zes maanden na het voltooien van adjuvante therapie**

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.



# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



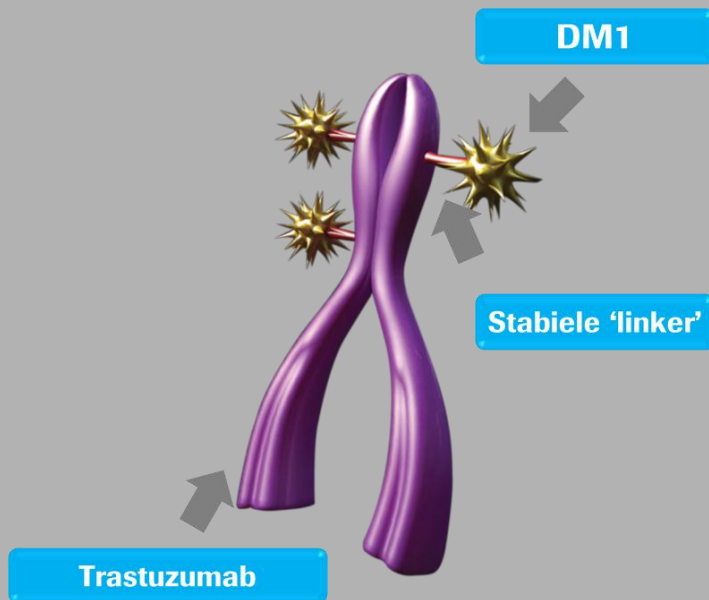
- Kadcyla is als monotherapie goedgekeurd in de USA in .....
- Kadcyla is goedgekeurd in nederland per 1 februari 2014
  - Wordt op dit moment al in verschillende ziekenhuizen gebruikt
  -

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

# Antilichaam- geneesmiddelconjugaat



- **Trastuzumab-emtansine = trastuzumab stabiel gebonden aan de microtubulineremmer DM1**
- **Heeft de werkingsmechanismen van zowel trastuzumab als DM1**



## Trastuzumab

gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen HER2

## Stabiele 'linker'

Deze stabiele koppeling beperkt de systemische afgifte en verhoogt hiermee de gerichte afgifte van DM1

## DM1

Microtubulineremmer; in vitro 20-200 x krachtiger dan taxanen en vinca-alkaloïden

***Emtansine = stabiele linker + DM1***

# Werkingmechanisme

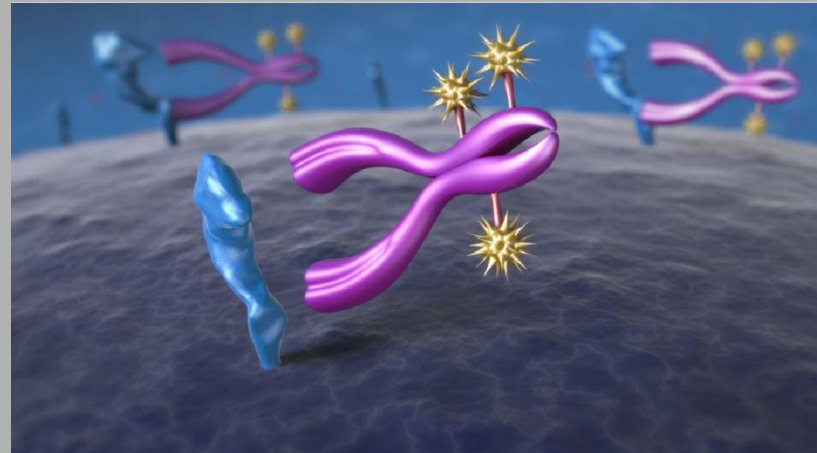


## Toediening



Kadcyła (trastuzumab-emtansine) wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie

## Binding

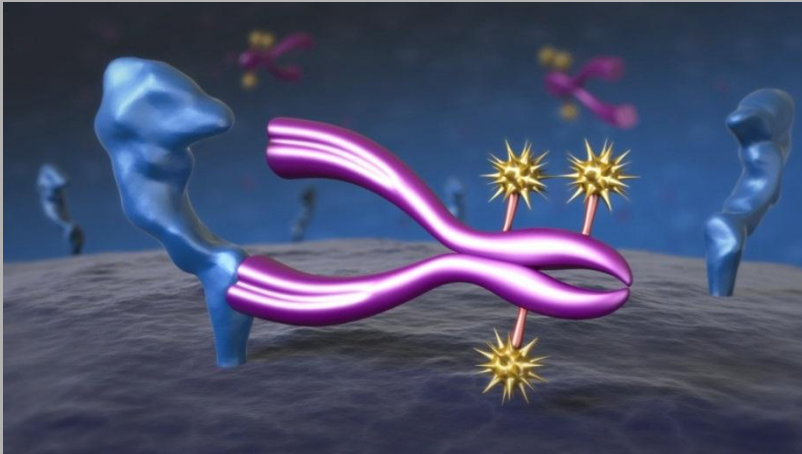


Het bindt net als trastuzumab aan HER2

# Werkingmechanisme



## Effect binding



**Binding van trastuzumab-  
emtansine aan de HER2-receptor  
geeft gelijke effecten als de  
binding van trastuzumab**

Remt loskomen van extracellulaire  
deel van de HER2-receptor

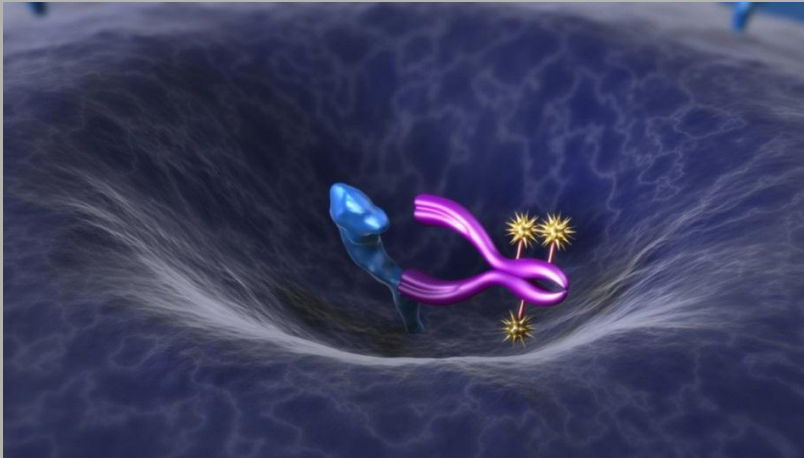
Remt intracellulaire signalering via  
fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K)

Medieert de antilichaamafhankelijke  
celgemedieerde cytotoxiciteit  
(ADCC)

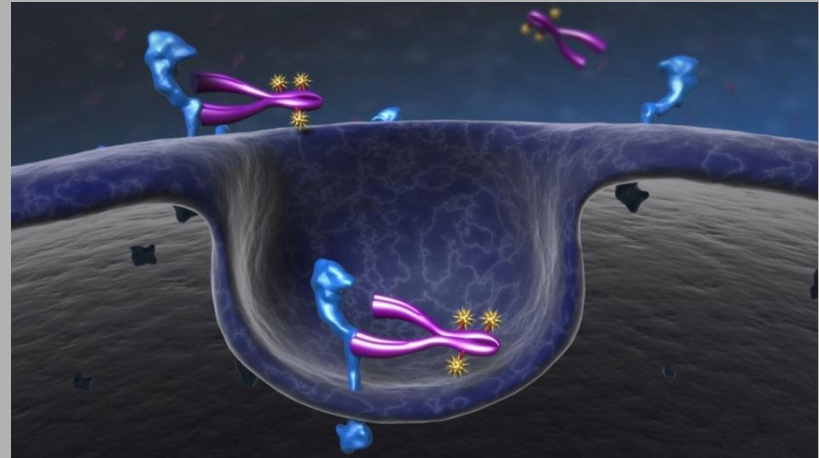
# Werkingmechanisme



## Opname door tumorcel



Na binding aan HER2 ondergaat trastuzumab-emtansine receptor-gemedieerde internalisatie

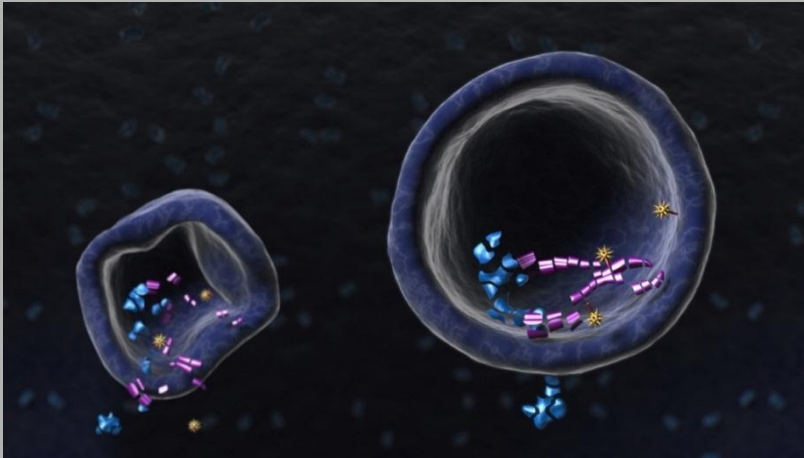


En wordt trastuzumab-emtansine door de cel opgenomen

# Werkingmechanisme

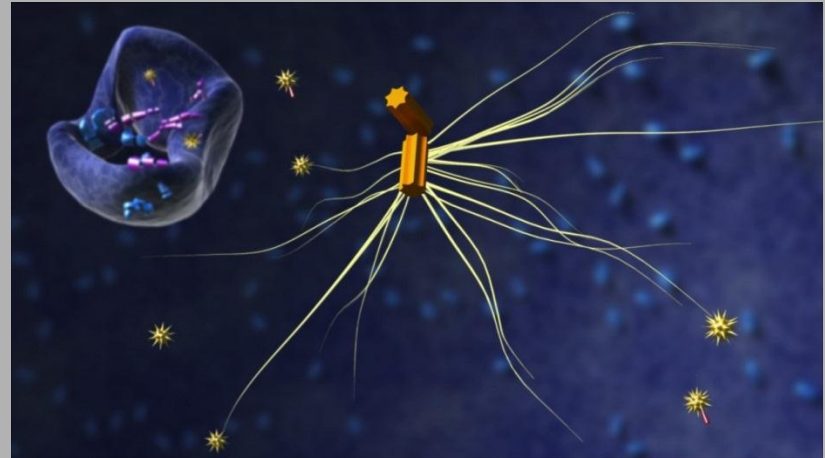


## Afbraak antilichaam



Na internalisatie volgt lysosomale afbraak van het antilichaam, DM1 komt nu vrij in de cel

## Inhibitie microtubuli



Binding van DM1 aan tubuline remt tubulinepolymerisatie waardoor de celcyclus stopt wat uiteindelijk leidt tot apoptotische celdood

# Trastuzumab-emtansine / Kadcyla®



## KADCYLA proposed mechanism of action<sup>1</sup>

KADCYLA has the mechanisms of action of both trastuzumab and DM1

Immune effector cell



KADCYLA is a HER2-targeted ADC that exhibits the mechanisms of trastuzumab and the intracellular cytotoxic activity of DM1

### TRASTUZUMAB ACTIVITIES\*

- Inhibits HER2 receptor signaling
- Triggers the ADCC immune response
- Inhibits HER2 shedding

### HER2 BINDING

- KADCYLA selectively binds to HER2 receptor at subdomain IV

### INTERNALIZATION

- Once bound, the KADCYLA/HER2 receptor complex is internalized via endocytosis

### DM1\* RELEASE

- KADCYLA is degraded inside the cell to release DM1

### DM1\* CYTOTOXICITY

- DM1 binds to microtubules and inhibits their polymerization, causing cell-cycle arrest and cell death

 **Kadcyla**<sup>™</sup>  
ado-trastuzumab emtansine

# Werkingsmechanisme





# Trastuzumab-emtansine/Kadcyla® is een nieuw geneesmiddel



## Let op bij gebruik bij patiënten met

- Eerdere trastuzumab overgevoeligheid/infusiereacties\*
- Patiënten met een sterk verlaagd trombocytenaantal ( $\leq 100,000/\text{mm}^3$ ) \*\*
- Ernstige perifere neuropathie (graad  $\geq 3$ )
- Leverenzymafwijkingen (ASAT/ALAT  $> 2,5x$  of totaal bilirubine  $> 1,5x$  ULN)
- Sterk verhoogd cardiaal risico (zoals bijvoorbeeld LVEF  $< 50\%$  of geschiedenis van hartfalen)
- Dyspneu in rust als gevolg van complicaties van een gevorderde maligniteit en comorbiditeiten, zij kunnen een verhoogd risico lopen op pulmonale voorvallen.

\*trastuzumab permanent gestaakt ten gevolge van overgevoeligheid

\*\*Normaalwaarde:  $150,000-400,000/\text{mm}^3$  (=150-400\*10 miljard/liter bloed)

ULN = bovenste normaalwaarde, LVEF = linker ventrikel ejectiefractie

# Voorzorgen voor start behandeling



- Kadcyła (trastuzumab-emtansine) dient te worden toegediend door een arts/verpleegkundige die in staat is om anafylaxie te behandelen en in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie onmiddellijk kan plaatsvinden

## **Contra-indicaties**

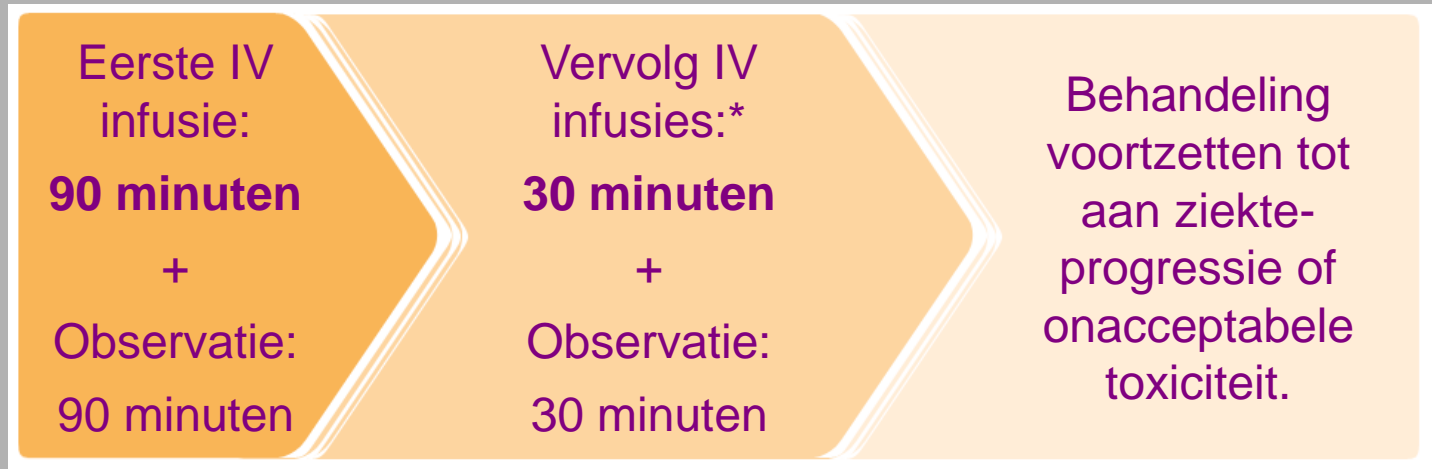
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen\*

\*(barnsteen zuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20)

# Dosering en infusie

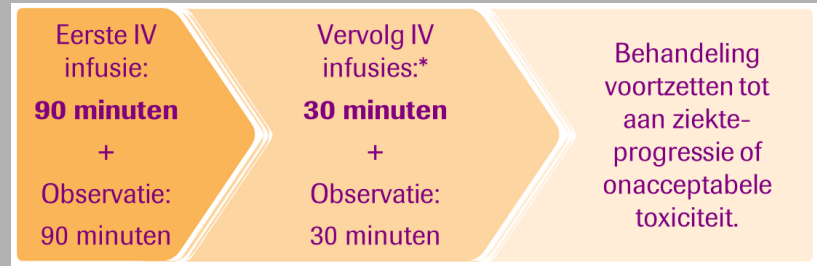


- Kadcykla (trastuzumab-emtansine) wordt elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze (IV) infusie.
- **Dosering = 3,6 mg/kg**
- Patiënten dienen hun behandeling voort te zetten tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit



\*Mits eerste infusie goed is verlopen

# Controles tijdens de infusie en observatie



- Tijdens de toediening dient de infusieplaats nauwlettend te worden gecontroleerd op mogelijke subcutane infiltratie\*
- Als de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt dient de infusiesnelheid van trastuzumab-emtansine te worden vertraagd of dient de infusie te worden onderbroken. Bij levensbedreigende infusiereacties dient de toediening van trastuzumab-emtansine te worden gestaakt.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van allergische/anafylactische infusiereacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor onmiddellijk gebruik

\*Reacties die zijn gemeld waren meestal licht en omvatten erytheem, gevoeligheid, huidirritatie, pijn of zwelling op de infusieplaats. Er is op dit moment geen specifieke behandeling bekend.

# Veiligheidsprofiel (1-3)



Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<b>Trombocytopenie*</b> , anemie	Neutropenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Geneesmiddel-overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid	Dysgeusie, geheugenstoornis
Oogaandoeningen		Droge ogen, conjunctivitis, wazig zien, toegenomen traanproductie

**\* Graad 3 of 4 trombocytopenie is gemeld bij 11,3% van de patiënten. Bij 1,4% van de patiënten in de studie was dit de reden tot staken van de behandeling**

# Veiligheidsprofiel (2-3)



Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10
Hartaandoeningen		<b>Linkerventrikel-disfunctie*</b>
Bloedvataandoeningen	<b>Bloedingen**</b>	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis, hoesten, dyspneu	
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis, diarree, braken, misselijkheid, constipatie, droge mond, buikpijn	Dyspepsie, tandvleesbloeding
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Pruritus, alopecia, Nagelaandoening, palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, urticaria

\* Meestal asymptomatische daling van de LVEF is gemeld bij 2,0% van de patiënten. Bij 0,3% van de patiënten betrof het een graad 3/4 daling, dit over het algemeen tijdens behandelingscyclus 1 of 2

\*\* Graad 1-2 neusbloedingen zijn gemeld bij 23% van de patiënten, bij 3% van de patiënten is graad 1-2 bloedend tandvlees gerapporteerd. Ernstige hemorragische voorvallen, waaronder hemorragie van het centrale zenuwstelsel, zijn gemeld bij 1,7% van de patiënten.

# Veiligheidsprofiel (3-3)



Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Musculoskeletale pijn, artralgie, myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, pyrexie, asthenie, rillingen	Perifeer oedeem
Onderzoeken	<b>Verhoogde transaminasespiegels*</b>	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		<b>Infusiegerelateerde reacties**</b>

\* Bij respectievelijk 4,1% en 2,8% van de patiënten werd een graad 3 of 4 verhoogd ASAT en ALAT gemeten, dit meestal tijdens de vroege behandelingscycli (1-6).

\*\* Infusiegerelateerde reacties zijn gemeld bij 4,5% van de patiënten, in één geval betrof het een graad 3 reactie. Infusiegerelateerde reacties verdwenen in de loop van enkele uren tot een dag na het beëindigen van de infusie.

ULN = bovengrens van normaal.

# Controles voor en tijdens gebruik



- Bepaal de hartfunctie (LVEF)\* voor de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (bv elke drie maanden) tijdens de behandeling controleren
- Het is aanbevolen om voor iedere dosis het aantal trombocyten te controleren
- Bepaal de leverfunctie (ALAT/ASAT)\*\* voor de start van de behandeling en voor iedere toediening controleren

\*LVEF= linkerventrieklejectiefractie \*\*ASAT= alanineaminotransferase

ASAT = aspartaataminotransferase



# Entazulamide / Xtandi ®



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[ARTICLES & MULTIMEDIA](#) ▾

[ISSUES](#) ▾

[SPECIALTIES & TOPICS](#) ▾

[FOR AUTHORS](#) ▾

[CME](#) >

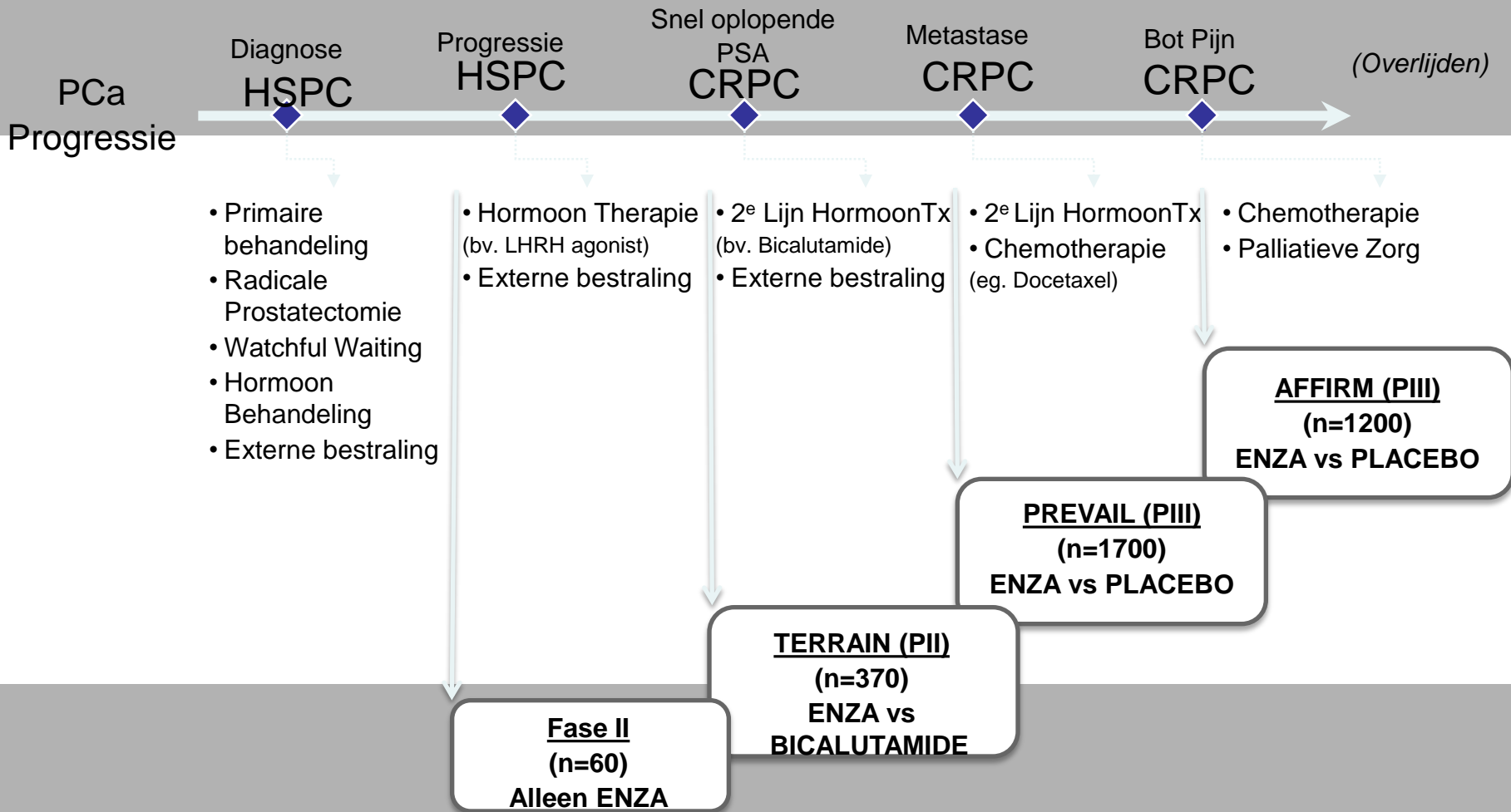
### EDITORIAL

## Enzalutamide — A Major Advance in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer

Nicholas J. Vogelzang, M.D.

N Engl J Med 2012; 367:1256-1257 | [September 27, 2012](#) | DOI: 10.1056/NEJMe1209041

# Entazulamide / Xtandi®



# Entazulamide / Xtandi ®



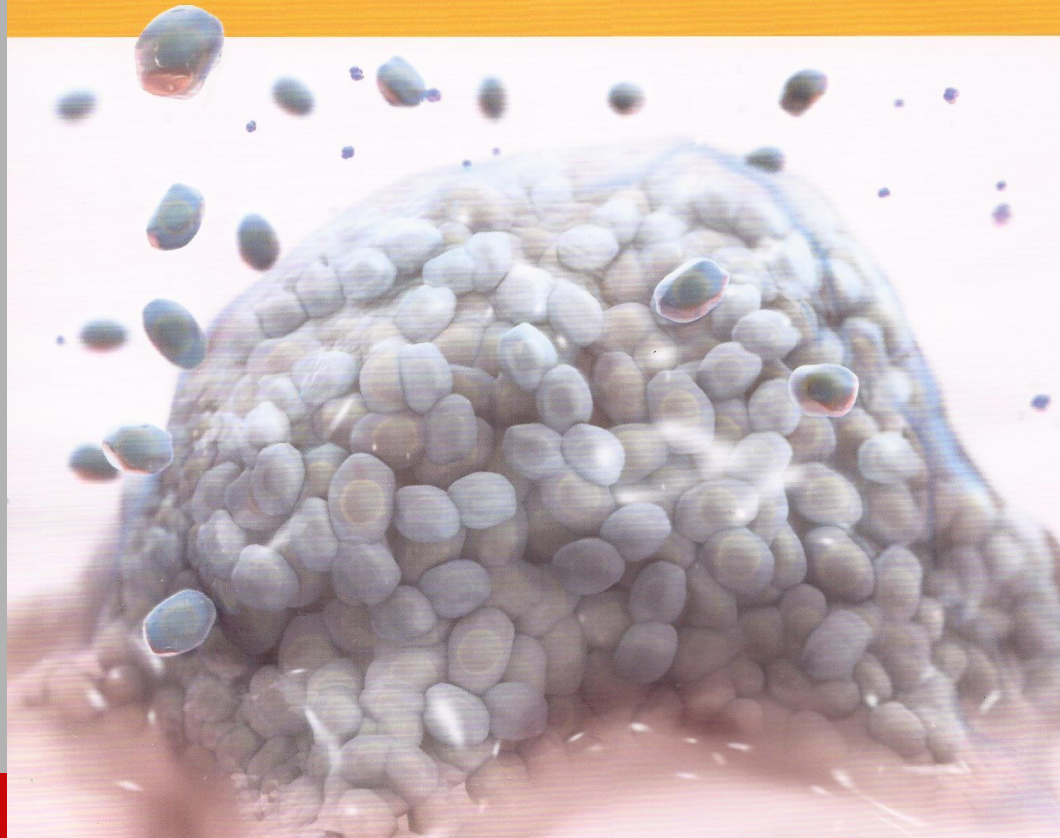
- Zelfde werkingsmechanisme als abiraterone
- Gemiddelde OS 18,4 versus 13.6 maanden
- Na docetaxel



# Entazulamide / Xtandi <sup>®</sup>



Inhibiting the androgen receptor signaling pathway at multiple steps within the tumor cell



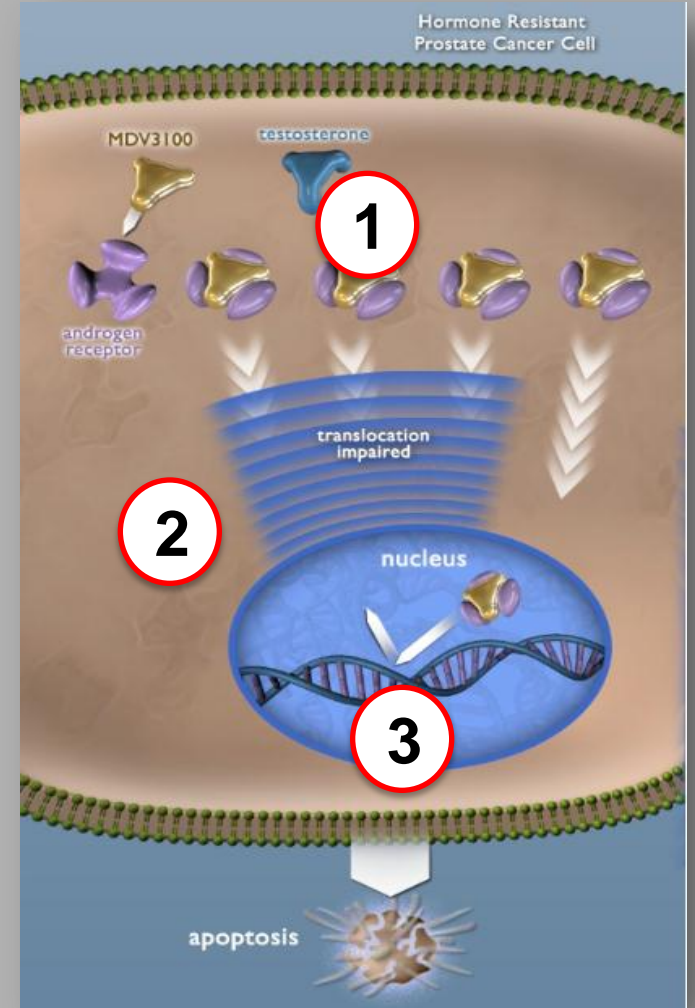
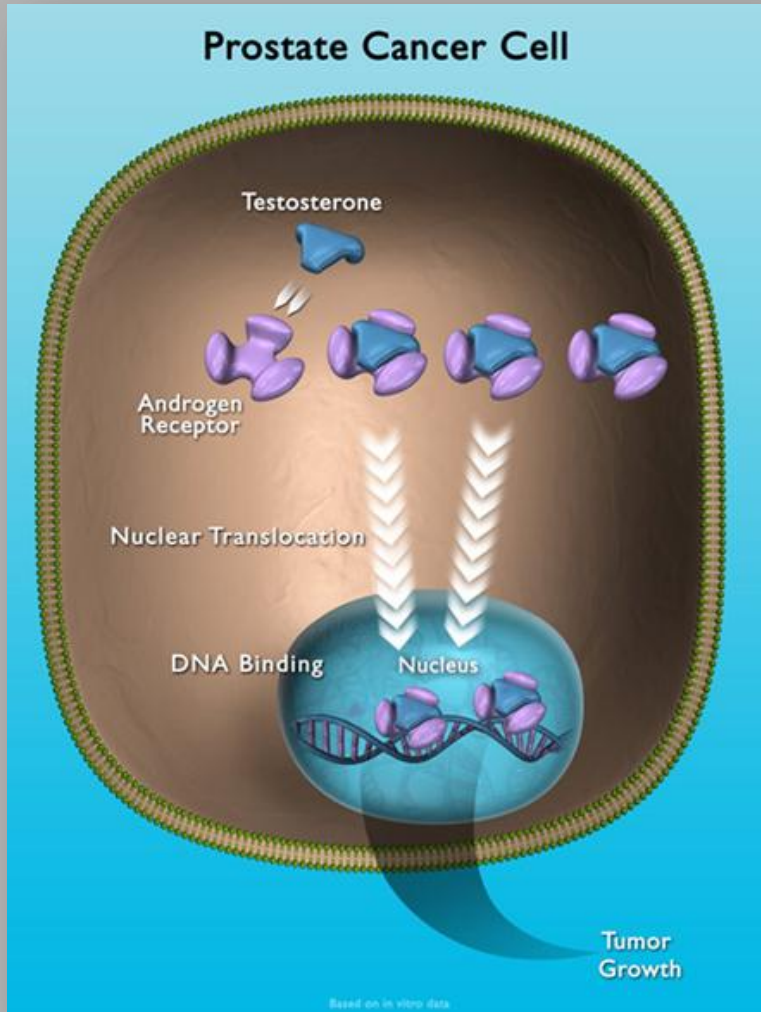
# Entazulamide / Xtandi ®



- Orale androgeen receptor signaal inhibitor (ARSI)
  
- Werkzaam door 3 verschillende stappen in AR signalering te blokkeren:
  1. binding van DHT aan de AR
  2. nucleaire translocatie van AR'en
  3. DNA binding van AR'en

*(op basis van preklinische data)*

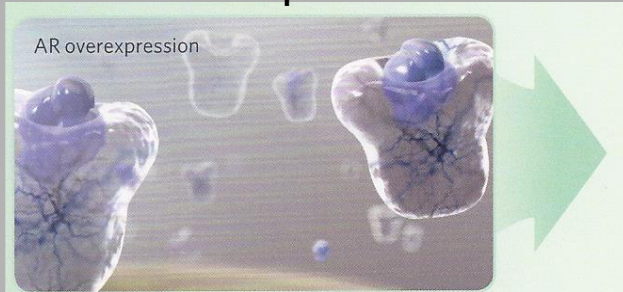
# Entazulamide / Xtandi®



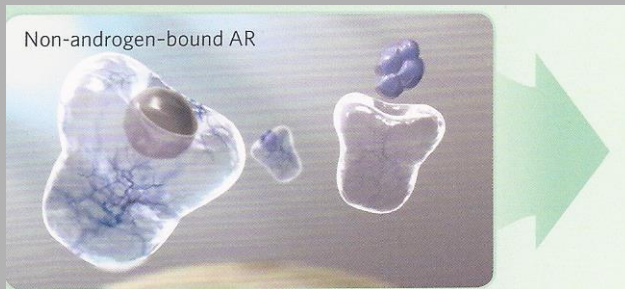
# Entazulamide / Xtandi ®



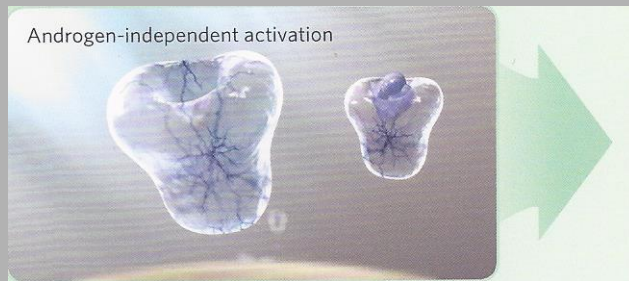
Overexpressie van de Androgeen Receptor gebeurt bij 50 tot 85% van de CRPC patiënten



Toename sensitiviteit om de androgeen levels en andere AR agonisten te verminderen



AR signaling kan geactiveerd worden door non-androgenen ( b.v. progesteron, prednison)



AR signaling blijft actief in de afwezigheid van androgenen of andere AR agonisten

# Entazulamide / Xtandi®



AR binding and activation<sup>8</sup>

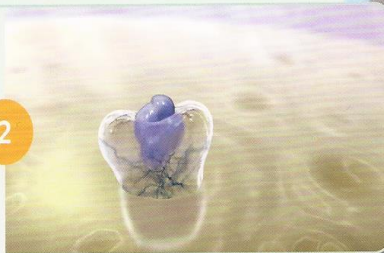
1

Androgen-bound AR



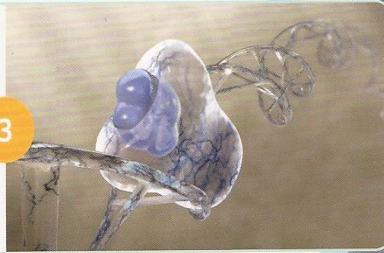
Nuclear translocation<sup>8</sup>

2



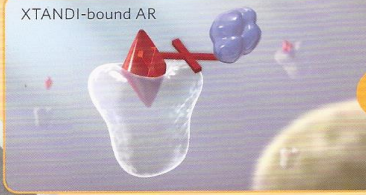
DNA interaction and promotion of tumor growth<sup>8</sup>

3



XTANDI-bound AR

1



XTANDI competitively inhibits androgen binding to the AR<sup>12,15</sup>

2



XTANDI inhibits nuclear translocation of the AR<sup>12,15</sup>

3



XTANDI inhibits AR interactions with DNA<sup>12,15</sup>

Decreased proliferation<sup>\*†12,15,16</sup>

Reduced tumor volume<sup>\*‡12,15,16</sup>

Tumor cell death<sup>\*†12,15,16</sup>



# Entazulamide / Xtandi ®

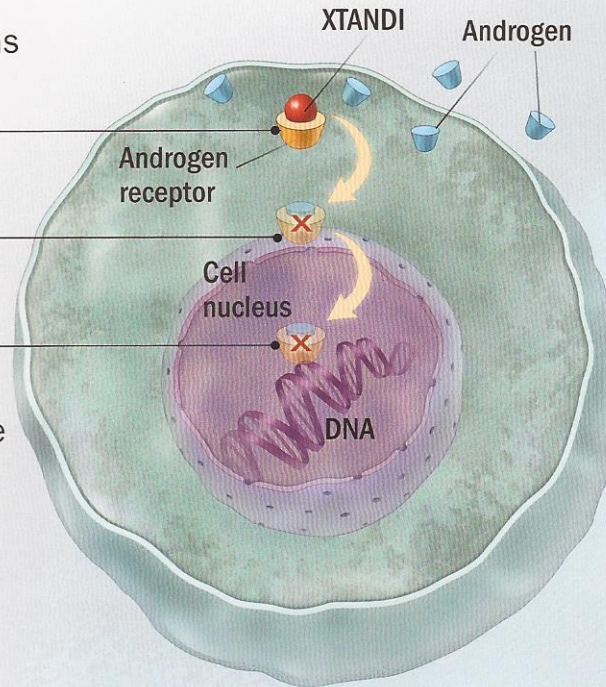





**XTANDI works inside prostate cancer cells.** In laboratory studies, XTANDI was shown to:

- Attach to the androgen receptor. This lessens the ability of androgens to attach to and activate the androgen receptor
- Limit the ability of the androgen receptor to move into the cell nucleus
- Inhibit the androgen receptor from attaching to the DNA inside the cell nucleus. This may decrease prostate cancer cell growth

**As a result, the cancer cells may die, and the prostate tumor may stop growing.**

PROSTATE CANCER CELL

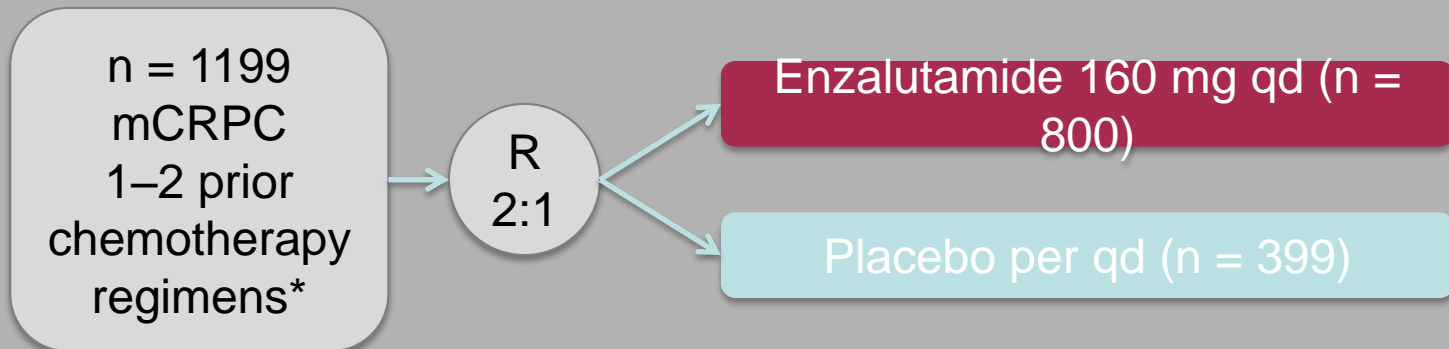


-  XTANDI
-  Androgen (testosterone)
-  Androgen receptor

# Phase III: AFFIRM trial mCRPC patients post-chemotherapy



- AFFIRM is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial



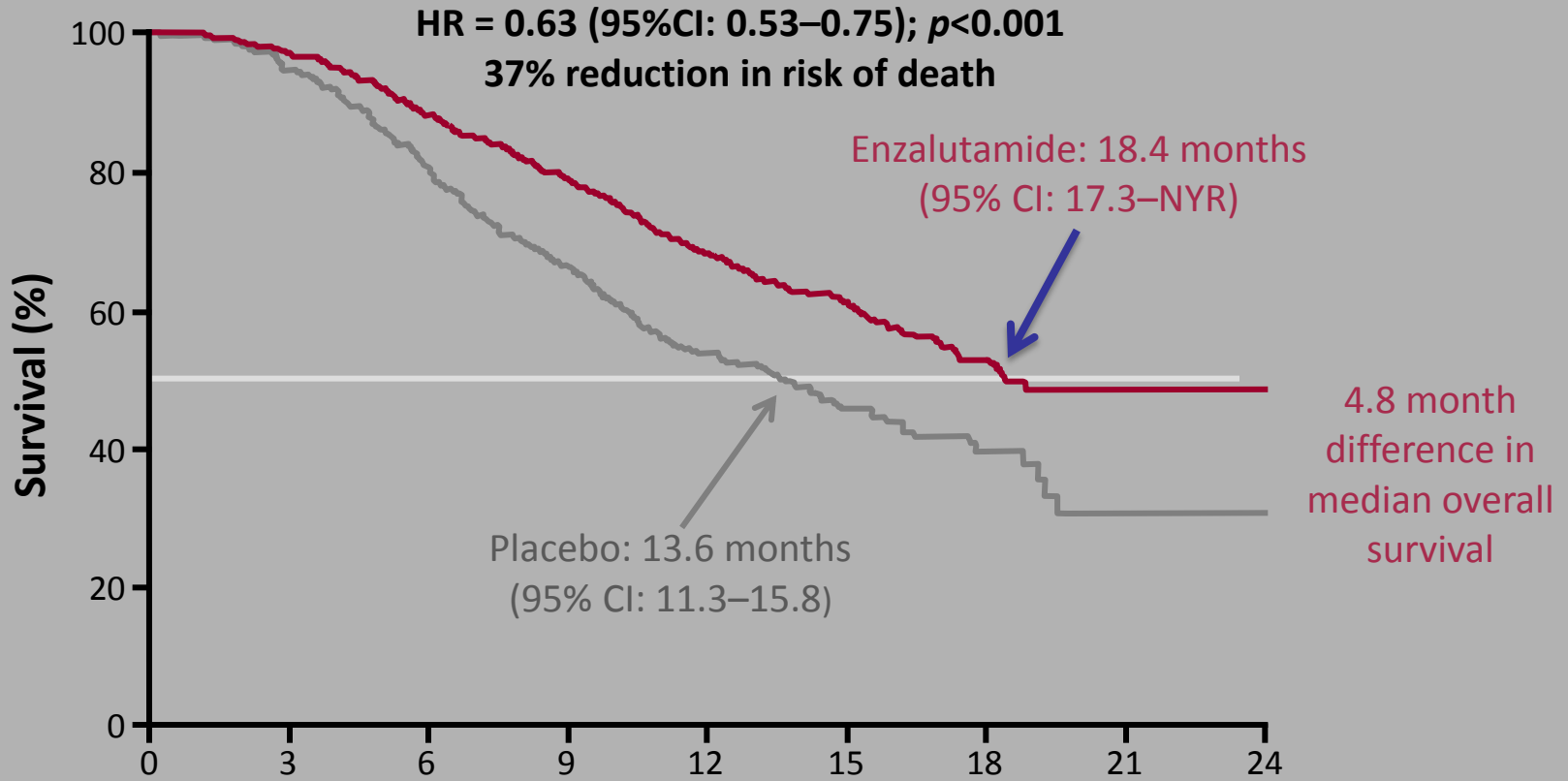
\* $\geq 1$  docetaxel  
(glucocorticoids were allowed but **not required**)

**Primary endpoint: Overall survival**

mCRPC, metastatic castrate-resistant prostate cancer;  
qd, once per day;  
R, randomisation

Recruitment in 156 centres from 15 countries across 5 continents between September 2009 and November 2010

# AFFIRM: Overall survival



N° at risk:

Duration of overall survival (months)

Enzalutamide, n =	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo, n =	399	376	317	263	167	81	33	3	0

CI, confidence interval;  
 HR, hazard ratio;  
 NYR, not yet reached

Scher et al. NEJM 2012;367(13):1187-1197

# AFFIRM: geplande interim analyse



## Een onafhankelijk data monitoring committee concludeerd:

- Een significante en klinisch belanghebbende overall survival ( OS ) voordeel werd vastgesteld
- De AFFIRM studie is onderbroken en studie werd gedeblinderd vanwege de gunstige effecten
- Patienten in de placebo arm werd de behandeling met enzalutamide aangeboden

# Entazulamide / Xtandi®

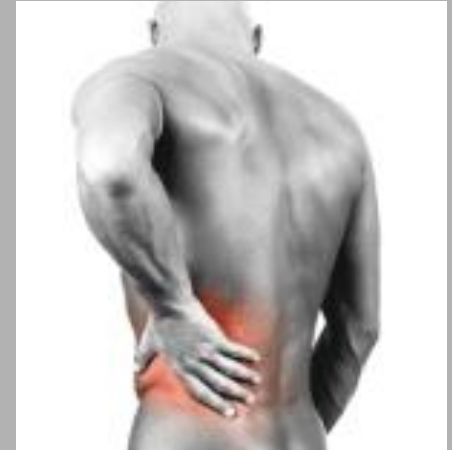


Side effects that happened in a clinical study of XTANDI	Percentage of men taking XTANDI who had these side effects (of 800 patients)	Percentage of men taking placebo* who had these side effects (of 399 patients)
Weakness or fatigue	50.6%	44.4%
Back pain	26.4%	24.3%
Diarrhea	21.8%	17.5%
Pain in your joints	20.5%	17.3%
Hot flashes	20.3%	10.3%
Swelling in your hands, arms, legs, or feet	15.4%	13.3%
Muscle or bone pain	15.0%	11.5%
Headache	12.1%	5.5%
Cold like symptoms	10.9%	6.5%
Muscle weakness	9.8%	6.8%
Dizziness	9.5%	7.5%
Trouble falling or staying asleep	8.8%	6.0%
Trouble breathing	8.5%	4.8%
Back pain with nerve problems in the lower body, including leg numbness or weakness	7.4%	4.5%
Pink or red urine	6.9%	4.5%
Sensation of tingling, burning, pricking, or numbness of skin	6.6%	4.5%
Anxiety	6.5%	4.0%
High blood pressure	6.4%	2.8%

# Werking en bijwerkingen



- Vermoeidheid
- Diarree
- Opvliegers
- Pijn in rug en gewrichten



# Entazulamide / Xtandi®



**CONVENIENT, ONCE-DAILY,  
ORAL DOSING AND  
ADMINISTRATION** ➤

**Xtandi**  
(enzalutamide)  
capsules

XTANDI (enzalutamide) capsules is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have previously received docetaxel.

**XTANDI is administered as four 40 mg capsules (160 mg) once daily<sup>1</sup>**

## **NO** required steroid coadministration

- XTANDI can be administered with or without steroids<sup>1</sup>
- In AFFIRM, 48% of patients in the XTANDI arm and 46% of patients in the placebo arm received steroids<sup>1</sup>

## **NO** food restrictions

- XTANDI can be taken with or without food<sup>1</sup>



# Entazulamide / Xtandi®



- \* Entazulamide 160 mg ( 4 capsules a 40 mg) 1 x per dag innemen met groot glas water





# See you next year!!

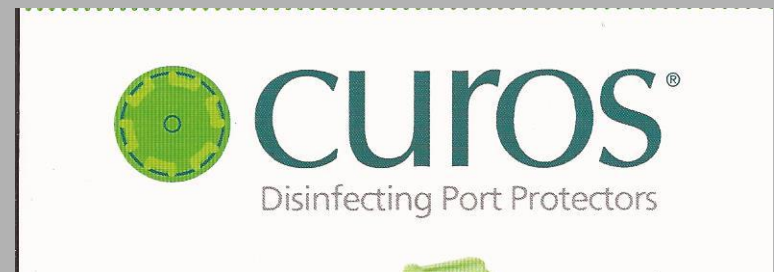


# Curos ®



## \* **Peel / Twist / Disinfect / Protect**

- Luer-geactiveerde IV Connector
- 70% isopropyl alcohol (IPA)
  - Desinfectie in 3 minuten
  - Houd de port schoon gedurende 7 dagen
  - Groen dopje **“green means clean”**



# Curos®



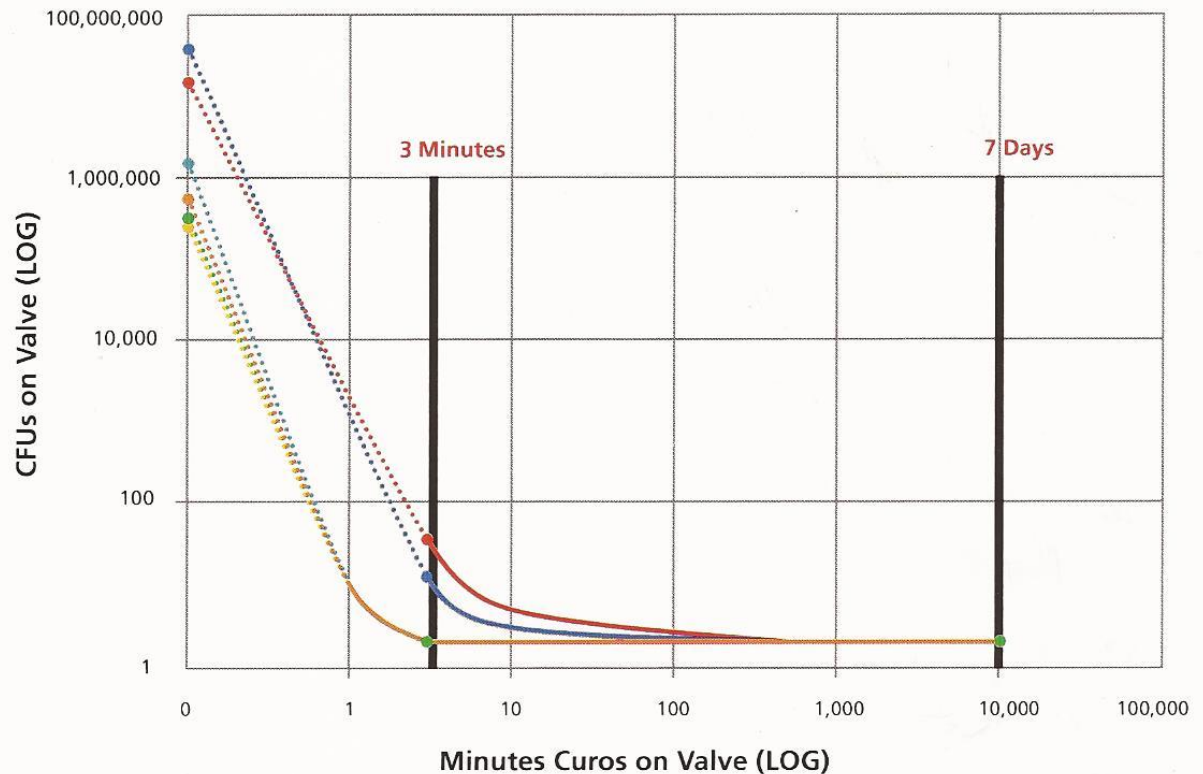
## Independent Laboratory Data.

The effectiveness of Curos Port Protectors was tested in vitro against six common organisms and was found to have >4 log reduction.

All products are FDA cleared.

- S. aureus
- S. epidermidis
- E. coli
- P. aeruginosa
- C. albicans
- C. glabrata

## Curos Disinfection Efficacy Over Time



# Curos ®



..... green means clean



Individual Curos Port Protectors			
Product Order No.	Boxes Per Case	Units Per Box	Total Units Per Case
001-270	20	270	5,400



Curos Strips			
Product Order No.	Boxes Per Case	Units Per Box	Total Units Per Case
002-250	20	25 strips; 10 Curos/strip	5,000



Curos Tips™ Strips			
Product Order No.	Boxes Per Case	Units Per Box	Total Units Per Case
003-300	10	40 strips; 5 CurosTips/strip	2000



Curos for TEGO®			
Product Order No.	Boxes Per Case	Units Per Box	Total Units Per Case
004-270	8	270	2160

# Curoos®



## For Luer-Activated IV Connectors

**Effective Disinfection.** Curoos disinfects in 3 minutes — keeps ports clean for 7 days.

**Twist On, Stay On.** Curoos luer-lock port protectors twist on easily and stay securely in place; fit all major needleless connectors — meeting 2011 INS guidelines for add-on devices.

**Colored for Compliance.** The distinctive green color of Curoos allows clinicians to verify that a port is covered — at a glance. Port protection compliance can be easily and reliably measured. The bright green clearly distinguishes intravenous lines from other tubing.

**Flexible, Convenient Dispensing.** Curoos are available to be dispensed as individual caps or in strips that can be hung on IV poles as a convenience and compliance reminder.

# See you next year!!

