



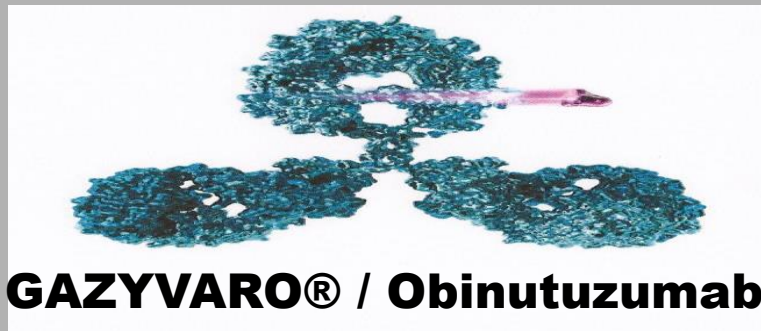
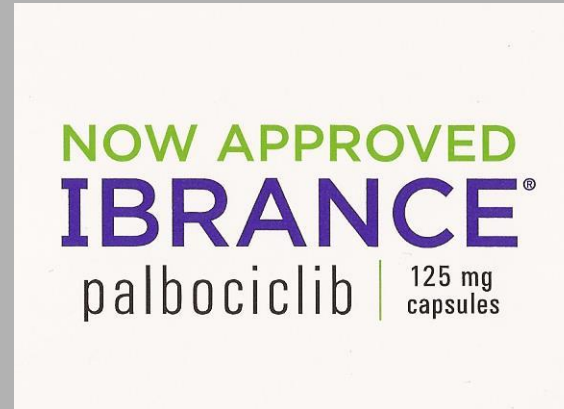
Hot Topics 2015

Jan Ouwerkerk

Research coordinator

Leids Universitair Medisch Centrum

The New Kids on the Block



Ramucirumab/Cyramza®

A composite image showing a doctor in a white lab coat and a boxer in a hospital hallway. The doctor is on the left, holding a clipboard. The boxer is on the right, in a fighting stance. The background is a brightly lit hospital corridor.

TRAINED TO MAKE
A DIFFERENCE
ABLE TO MAKE
AN IMPACT

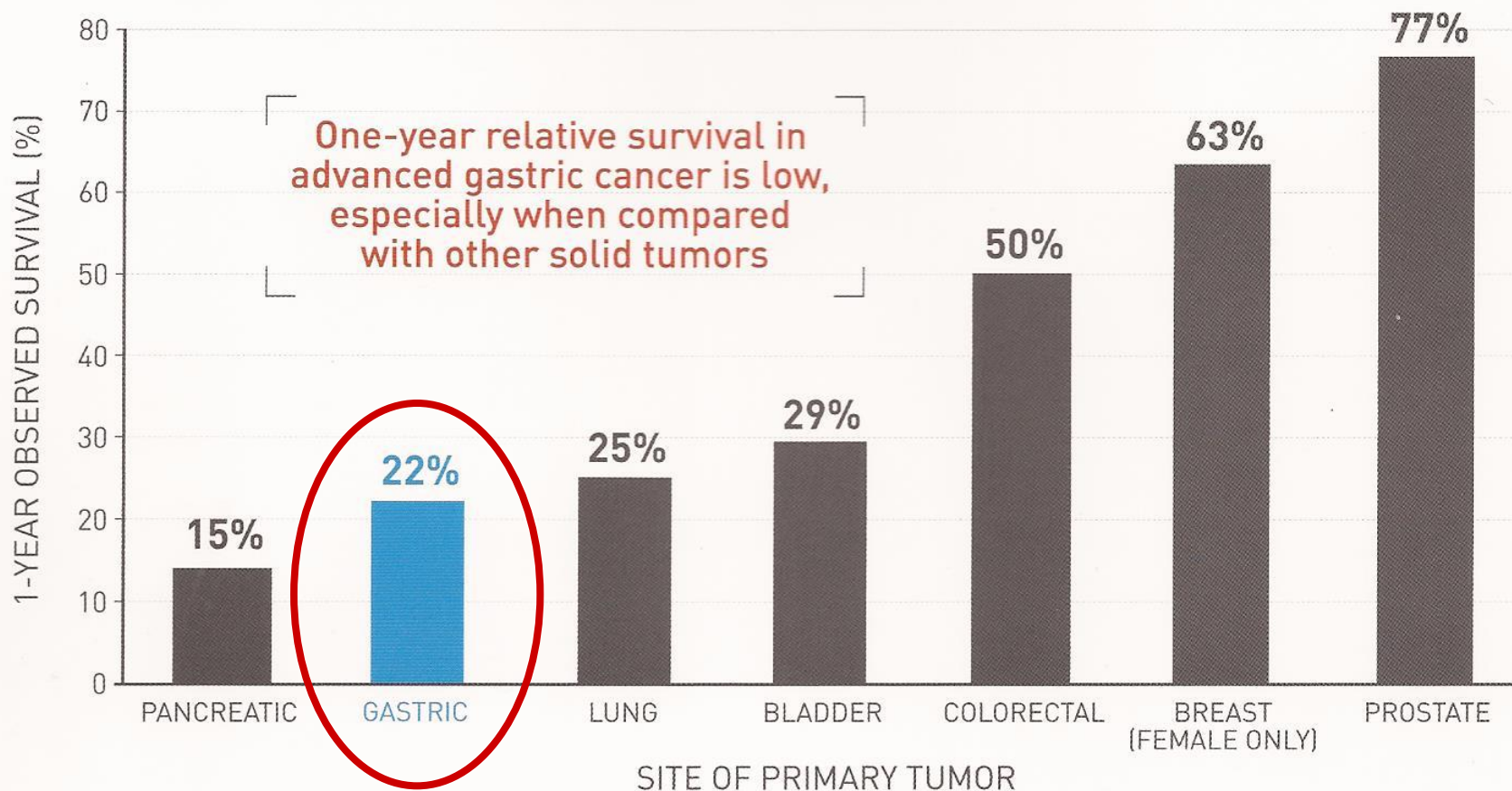

CYRAMZA™
ramucirumab injection
10 mg/mL solution

TAKE ACTION

**CYRAMZA® (ramucirumab) NOW HAS 2 FDA APPROVALS
IN SECOND-LINE ADVANCED GASTRIC CANCER**

CYRAMZA is a VEGF receptor 2 inhibitor that specifically blocks activation of VEGF Receptor 2*

1 jaars overleving bij solide tumoren



Gastro-intestinale tumoren

USA Incidentie in 2013

- 292,200 new cases and 144,570 deaths (49%)
- Case Fatality Rate:
 - Colorectal: 48%
 - **Esophagogastric: 66%**
 - Pancreatic: 85%
 - HCC: 70%
- Male > Female
- Ongoing rise in Esophageal and GEJ Adenocarcinoma, HCC

Targeted Agents Phase III: Negative Trials for VEGF, mTOR, and EGFr bij gem. maagcarcinoom

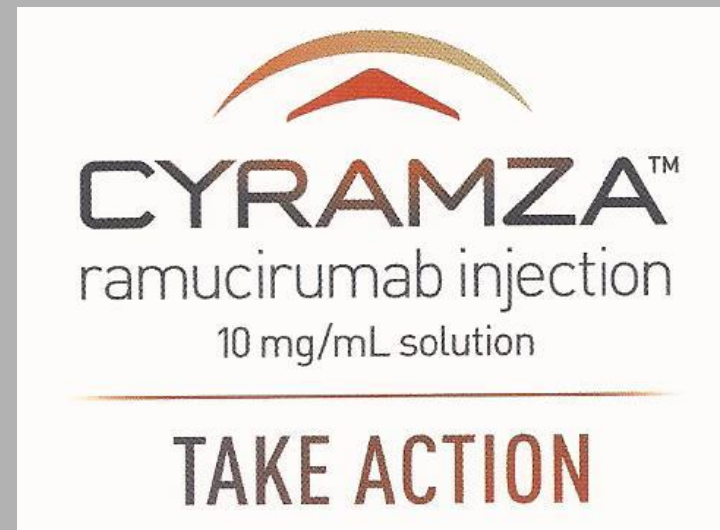


- AVAGAST: Cape-Cisplatin + / - **Bevacizumab**
 - Negative trial for OS
- mTOR GRANITE: BSC vs **Everolimus**
 - Negative trial for OS
- REAL 3: ECX + / - **Panitumumab (U.K.)**
 - Negative: Panitumumab had inferior outcomes
- EXPAND: Cape-Cis + / **Cetuximab (E.U.)**
 - Negative: Cetuximab trended inferior
- COG: BSC vs **Gefitinib (U.K.)**: Negative

Ramucirumab/Cyramza®



Indicatie door FDA goedgekeurd in november 2014:



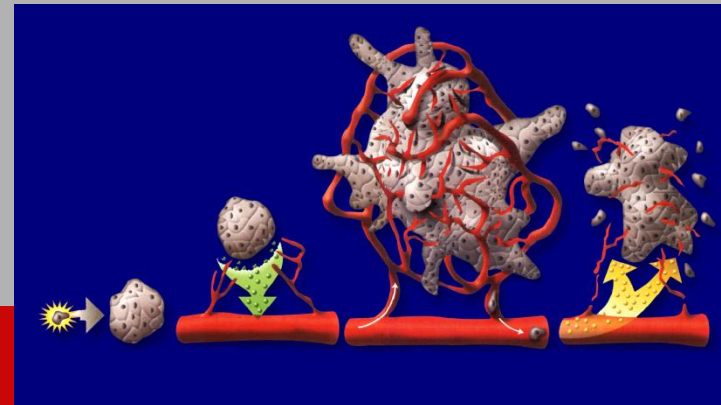
Ramucirumab

Indicatie door FDA goedgekeurd in november 2014:

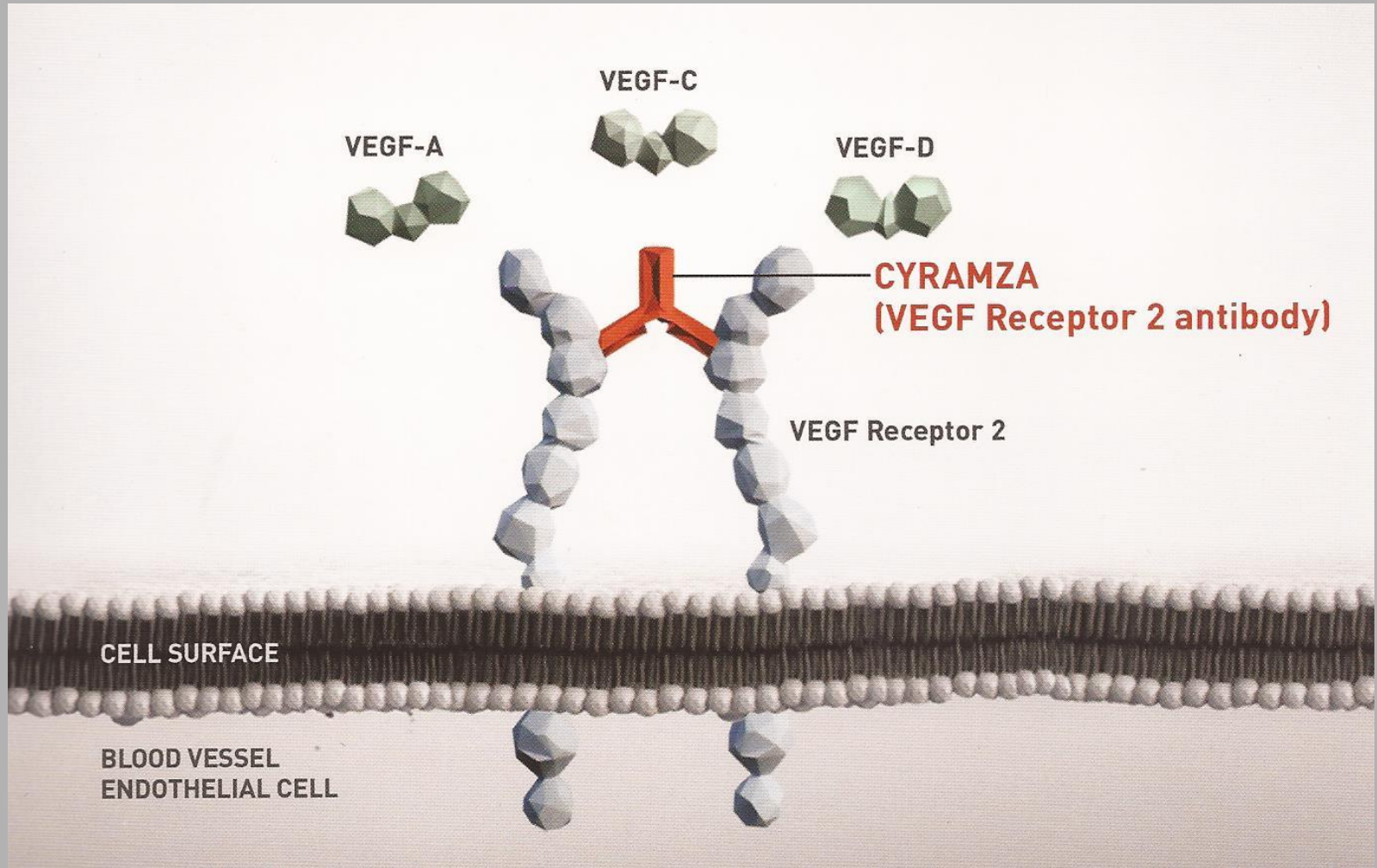
- Single agent of in combinatie met paclitaxel bij de behandeling van uitgebreid of gemetastaseerd maagkanker of adenocarcinoom van maag/oesophagus carcinoom waarbij er progressie is aangetoond na voorafgaande behandeling met Fluoropyrimidine (5Fu) en/of platina bevattende chemotherapie

Ramucirumab

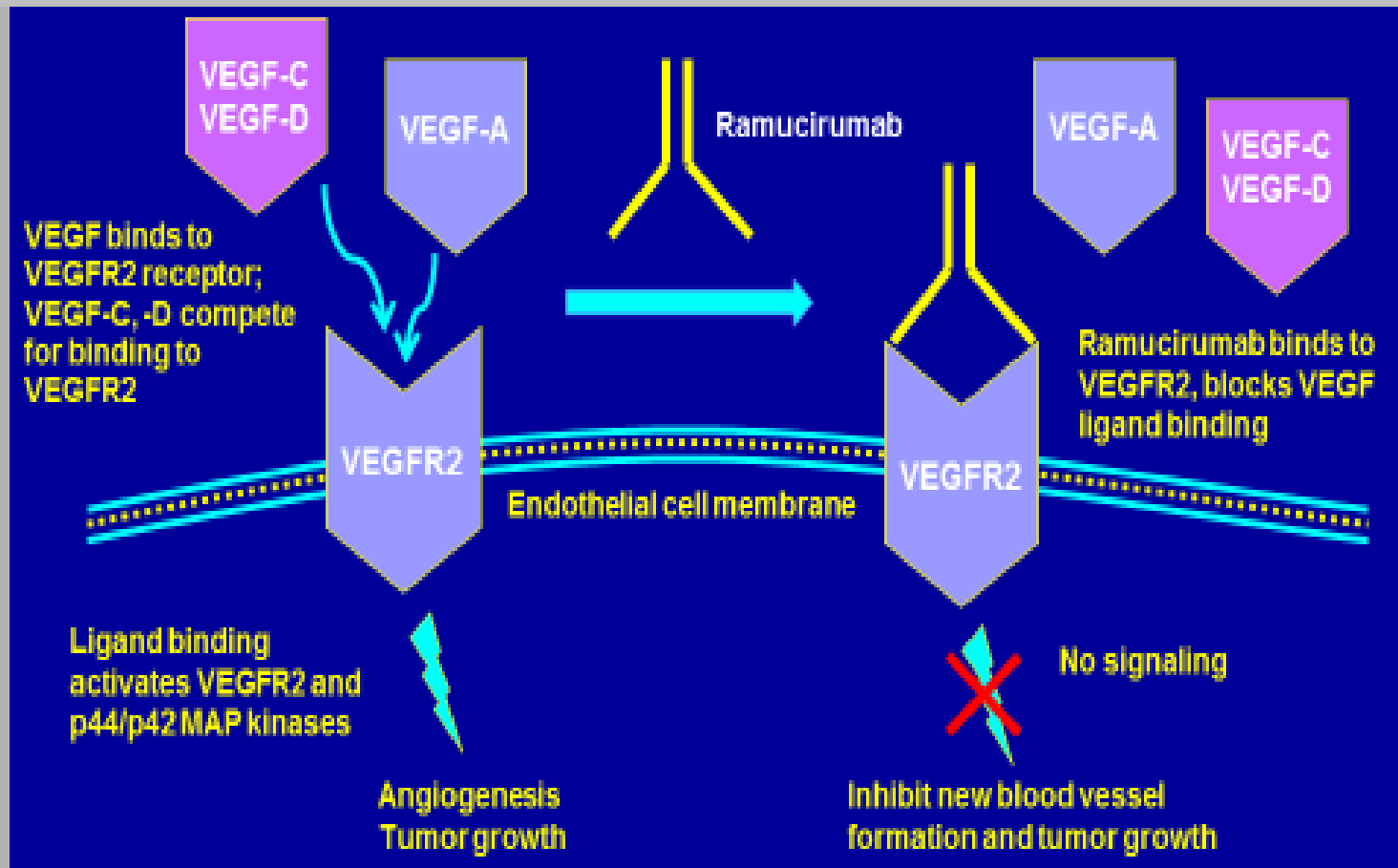
- Human Vasculair Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGF2) Antagonist.
- Voorkomt ligand binding en receptor gemedieerde signaal pad activatie in endotheel cellen
- Het targets dus VEGFR 2
- Hierdoor zal er geen angiogenese plaatsvinden



Werkings mechanisme voorkomt angiogenese



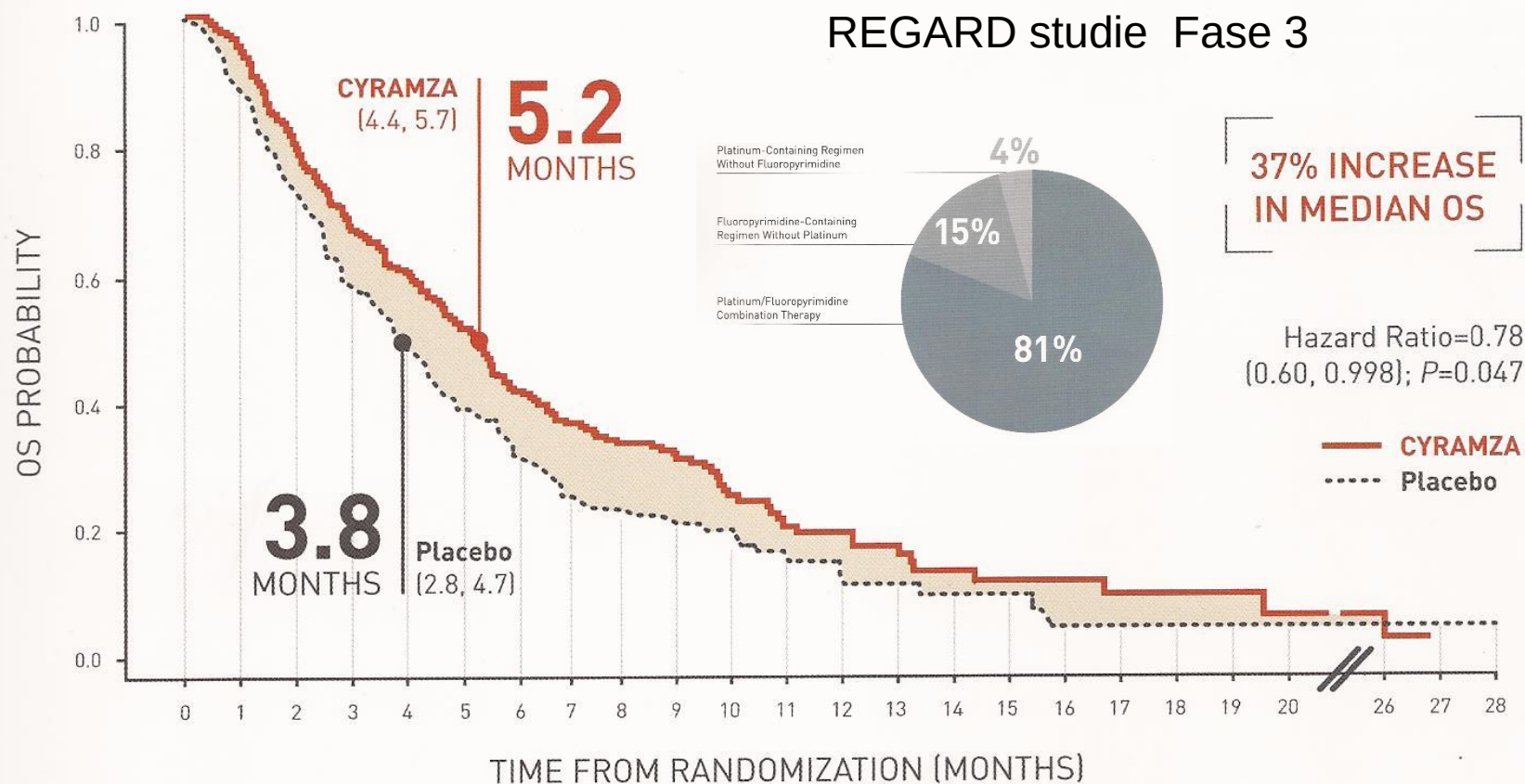
Werkings mechanisme voorkomt angiogenese



Overleving met Ramucirumab na 1^e/2^e lijnsbehandeling



REGARD studie Fase 3



RAINBOW studie (fase 3)



LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC GASTRIC/GE JUNCTION ADENOCARCINOMA (N=665)

- Progression during treatment or within 4 months after last dose of first-line fluoropyrimidine- and platinum-containing regimen
- ECOG PS 0-1

→ **1:1
Randomization[†]** →

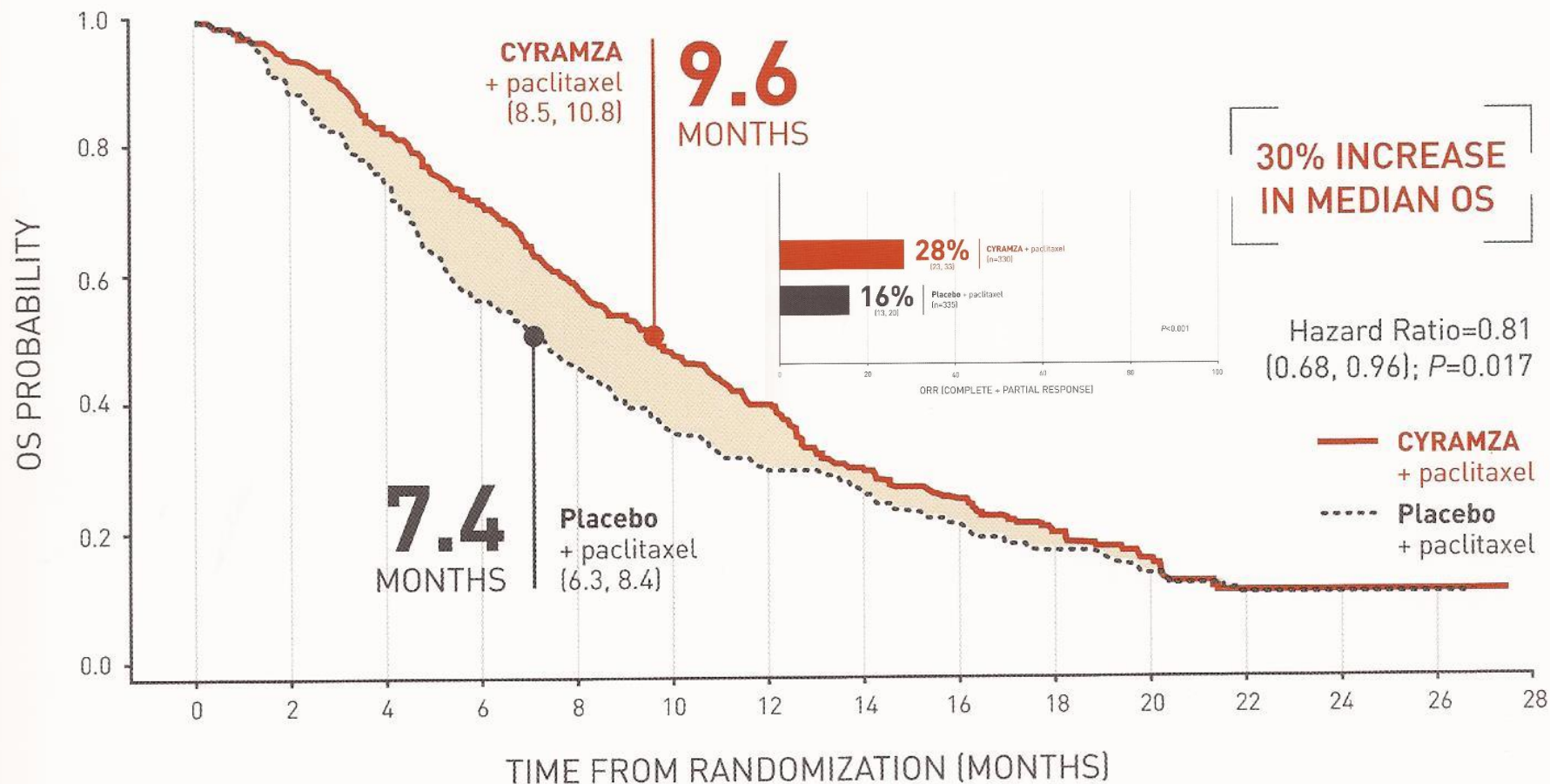
CYRAMZA + paclitaxel (n=330)

CYRAMZA 8 mg/kg days 1, 15
+ paclitaxel 80 mg/m²
days 1, 8, 15
28-day cycle

Placebo + paclitaxel (n=335)

Placebo days 1, 15
+ paclitaxel 80 mg/m²
days 1, 8, 15
28-day cycle

RAINBOW studie (fase 3)



Bijwerkingen RAINBOW studie

Adverse Reactions	All Grades		Grade 3/4	
	CYRAMZA + paclitaxel (n=327)	Placebo + paclitaxel (n=329)	CYRAMZA + paclitaxel (n=327)	Placebo + paclitaxel (n=329)
Fatigue/Asthenia	57%	44%	12%	6%
Neutropenia	54%	31%	41%	19%
Diarrhea	32%	23%	4%	2%
Epistaxis	31%	7%	0%	0%
Hypertension	25%	6%	15%	3%
Peripheral edema	25%	14%	2%	1%
Stomatitis	20%	7%	1%	1%
Proteinuria	17%	6%	1%	0%
Thrombocytopenia	13%	6%	2%	2%
Hypoalbuminemia	11%	5%	1%	1%
Gastrointestinal hemorrhage events	10%	6%	4%	2%

Toediening en dosering Ramucirumab

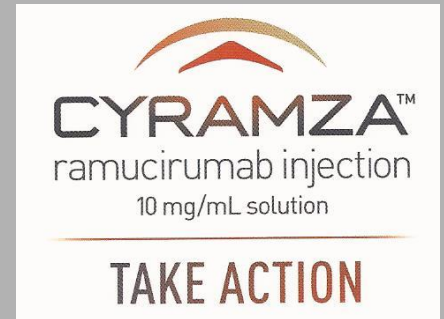


Treatment Regimen	Interval	Dosage	Infusion Time
Monotherapy			
CYRAMZA	2 weeks	8 mg/kg	60 minutes[†]
Combination therapy			
CYRAMZA	Days 1 and 15 of 28-day cycle	8 mg/kg	60 minutes[†]
Paclitaxel^{†13}	Days 1, 8, and 15 of 28-day cycle	80 mg/m²	60 minutes

Conclusie



- Ramucirumab is een goede aanvulling op de bestaande behandeling van het uitgebreid/gemetastaseerd maag/oesophagus carcinoom
- Bijwerkingen zijn goed te behandelen
- Ramucirumab is in combinatie met docetaxel door de FDA ook goedgekeurd in december 2014 voor de behandeling van gemetastaseerd Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) na platina bevattende chemotherapie en evt. behandeling bij patiënten met EFR of ALK mutatie



Pembrolizumab/Keytruda®



1^e FDA goedgekeurde Anti-PD1 therapie

KEYTRUDA is the first FDA-approved anti-PD-1* immunotherapy

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 50 mg

MY IMMUNE SYSTEM + KEYTRUDA = HELP TO FIGHT TUMORS

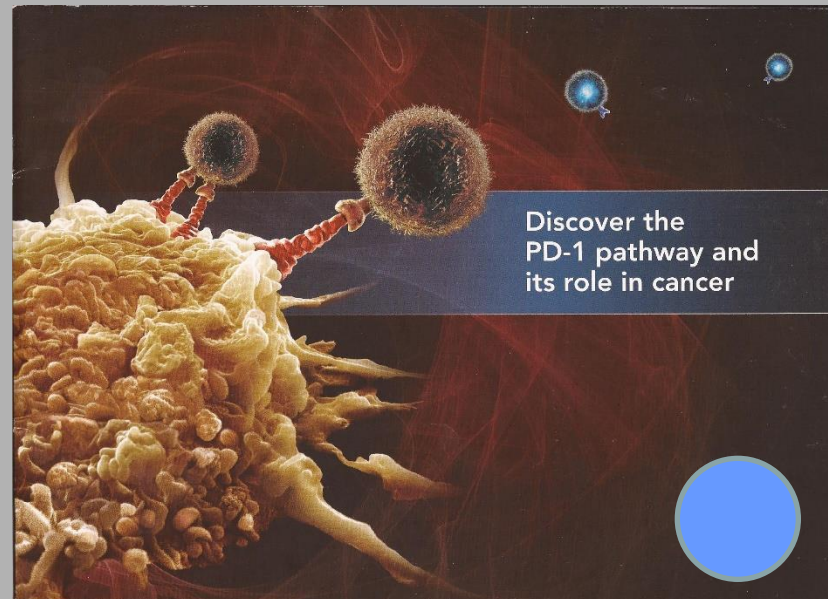
The advertisement features a man in a red jacket and a tan cap walking on a wooden pier that extends into a calm lake. In the background, there are snow-capped mountains under a clear blue sky. The text is overlaid on the image: a green banner at the top left states 'KEYTRUDA is the first FDA-approved anti-PD-1* immunotherapy'; the top right shows the 'KEYTRUDA' logo and '(pembrolizumab) for Injection 50 mg'; and the center features the equation 'MY IMMUNE SYSTEM + KEYTRUDA = HELP TO FIGHT TUMORS' in white capital letters.

Pembrolizumab

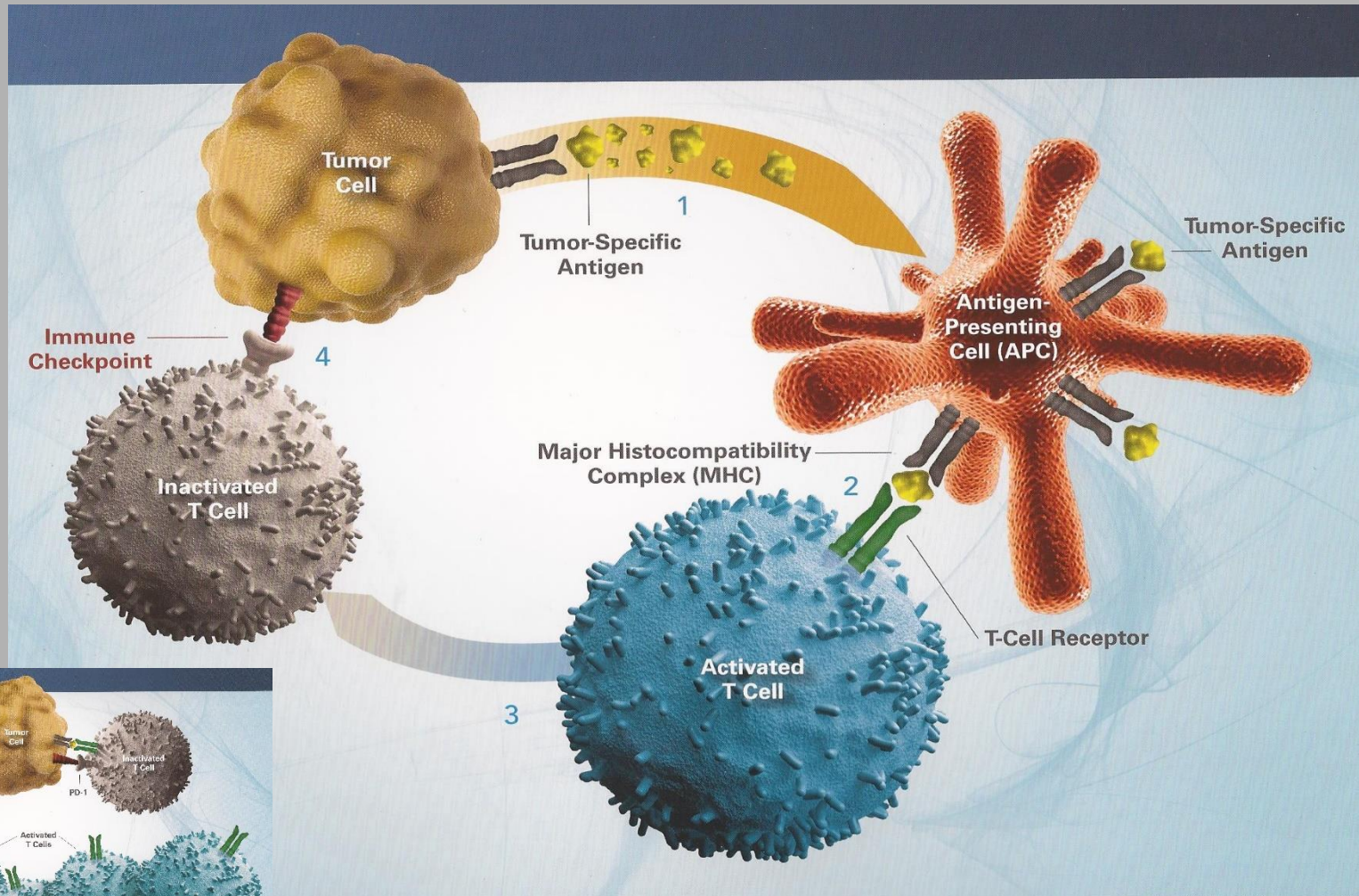


Doel:

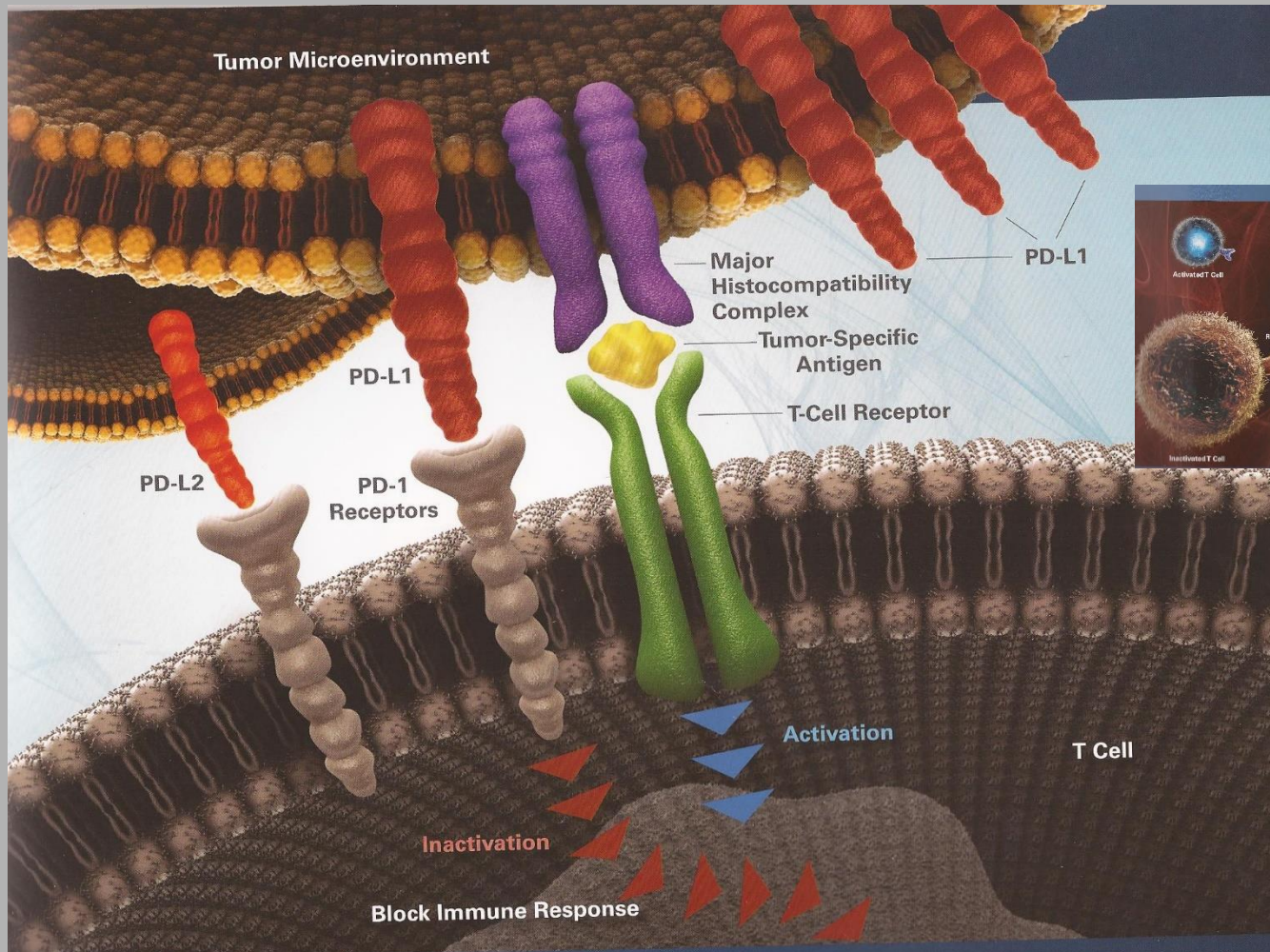
Verhogen van de respons door
stimuleren van het immuunsysteem



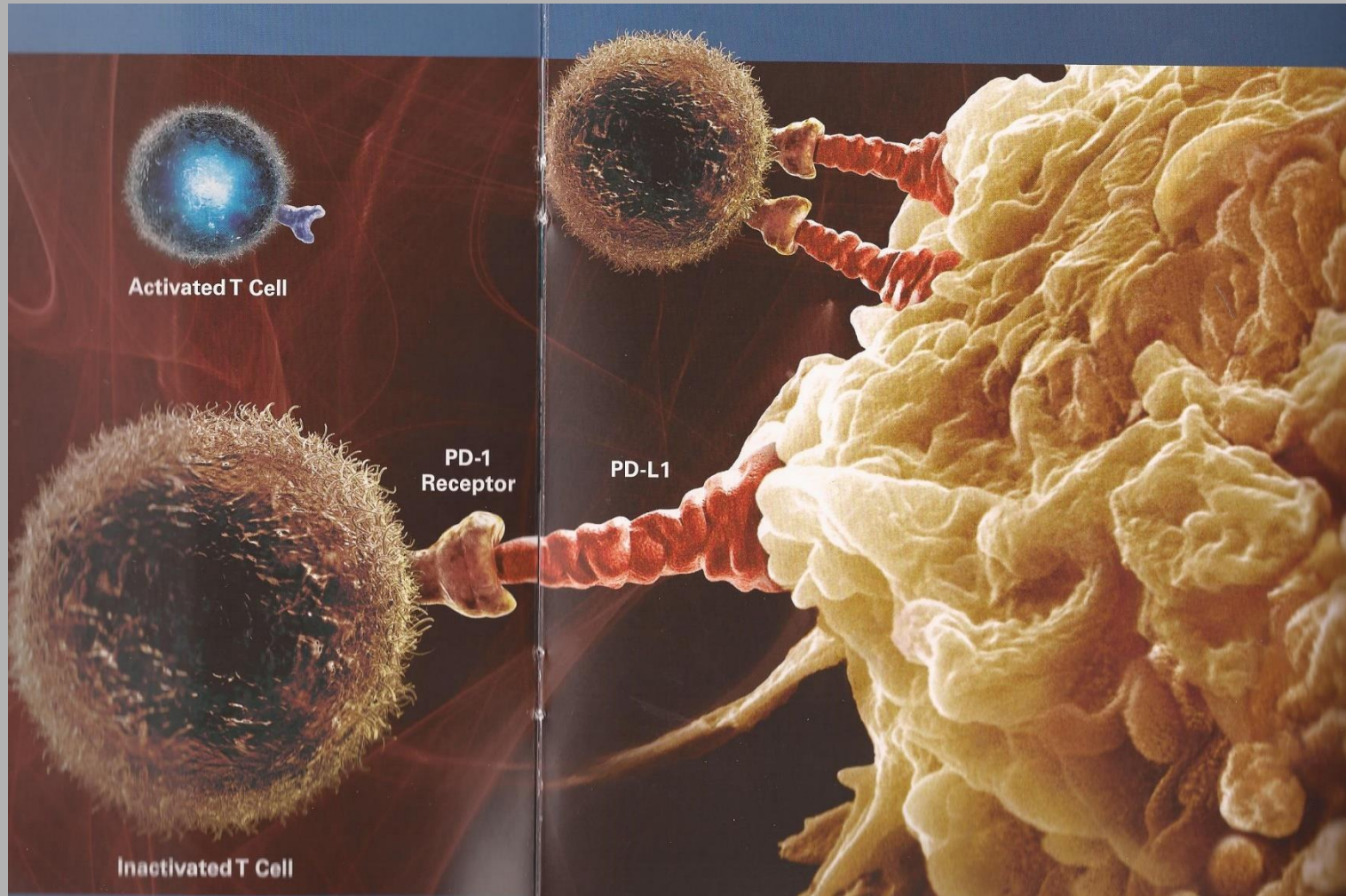
De rol van PD-1 in de immunologie van kanker



De rol van PD-1 in de immunologie van kanker



De rol van PD-1 in de immunologie van kanker



Pembrolizumab/Keytruda®



1^e FDA goedgekeurde Anti-PD1 therapie

KEYTRUDA is the first FDA-approved anti-PD-1* immunotherapy

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 50 mg

MY IMMUNE SYSTEM + KEYTRUDA = HELP TO FIGHT TUMORS

The advertisement features a man in a red jacket and a tan cap walking on a wooden pier that extends into a calm lake. In the background, there are snow-capped mountains under a clear blue sky. The text is overlaid on the image: a green banner at the top left states 'KEYTRUDA is the first FDA-approved anti-PD-1* immunotherapy'; the top right shows the 'KEYTRUDA' logo and '(pembrolizumab) for Injection 50 mg'; and the bottom center features the equation 'MY IMMUNE SYSTEM + KEYTRUDA = HELP TO FIGHT TUMORS' in white capital letters.

Pembrolizumab



Pembrolizumab is een Human Programmed Death Receptor-1 (anti-PD1) blocking antibody voor de behandeling van patiënten met een inoperabel uitgebreid en/of gemetastaseerd melanoom en progressieve ziekte na Ipilimumab en als er een BRAF V600 mutatie is ook behandeld zijn met een BRAF remmer (e.a. Vemurafenib)

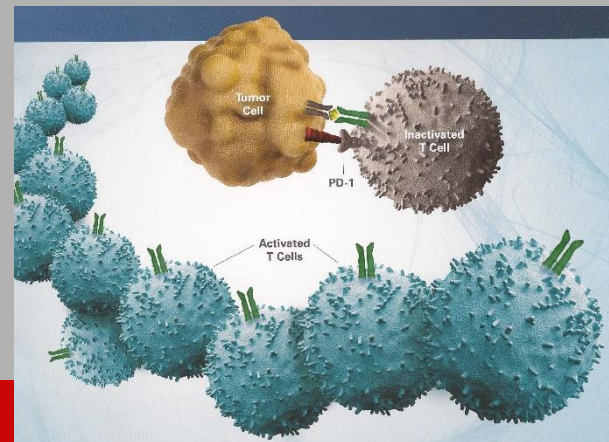
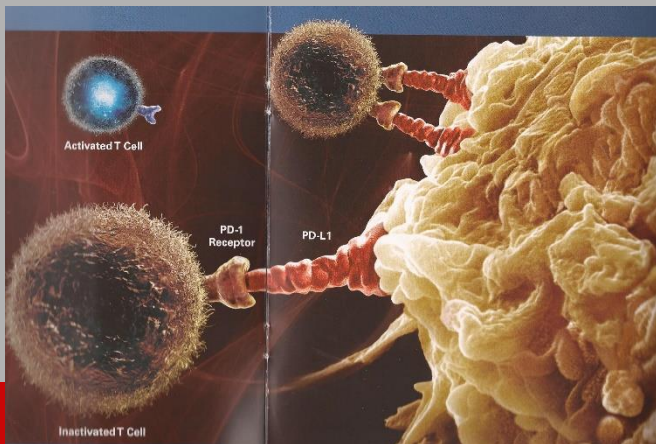
KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab) Injection 100 mg

Pembrolizumab



Werkingmechanisme:

- Imuunsysteem zend T-cellen om kankercellen te ontdekken → T-cellen zullen kankercellen aanvallen
- Kankercellen kunnen PD-1 pathway gebruiken om zich te verstoppen voor T-cellen → T-cellen zullen hun aanval op kankercellen staken → hierdoor zullen kankercellen groeien en metastaseren

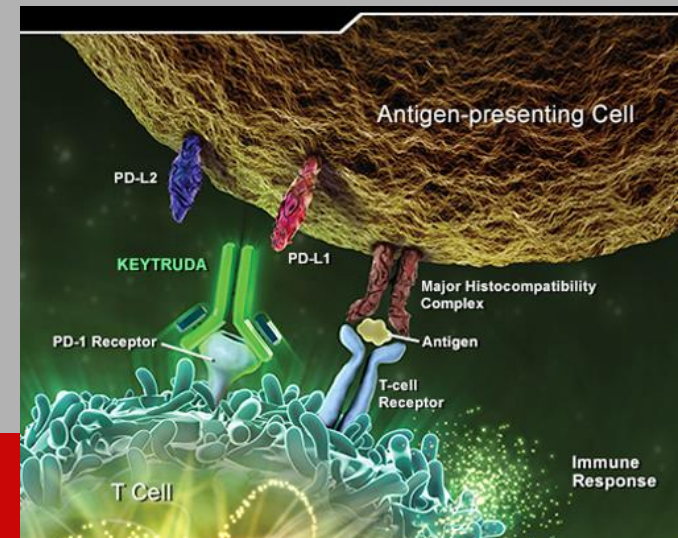


Pembrolizumab

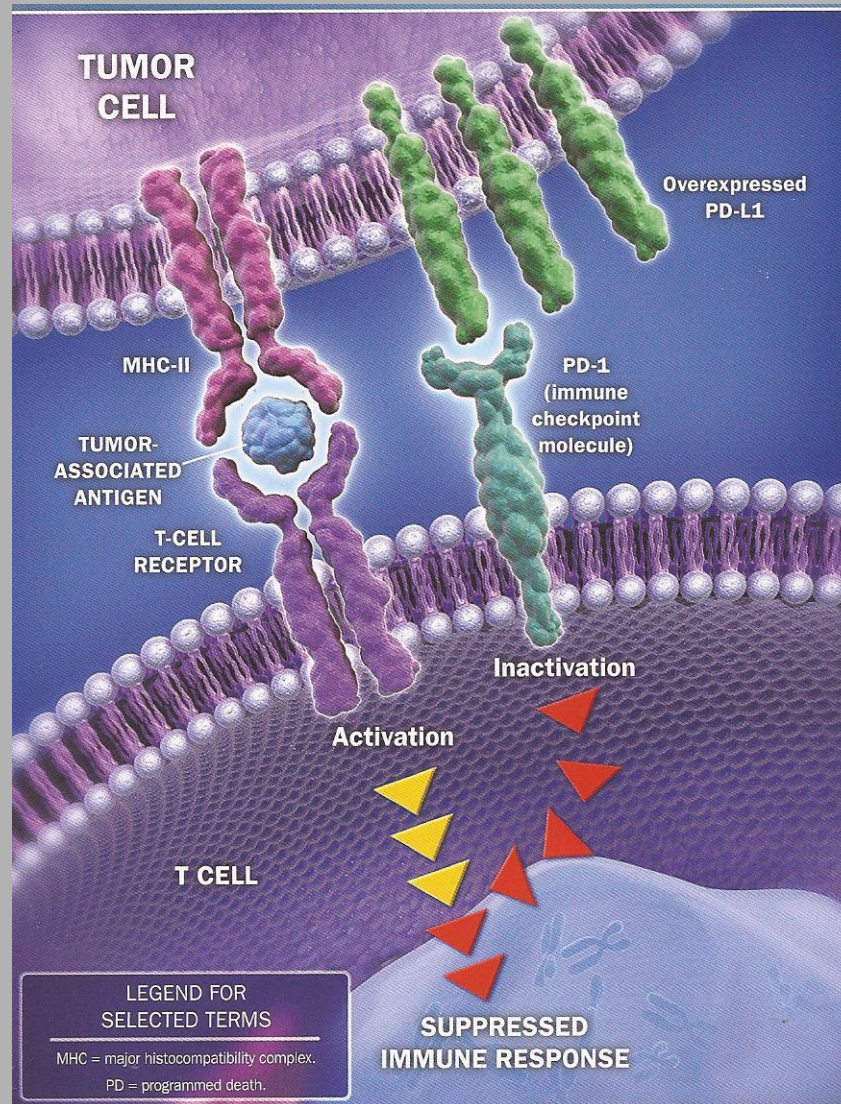


Werkingmechanisme:

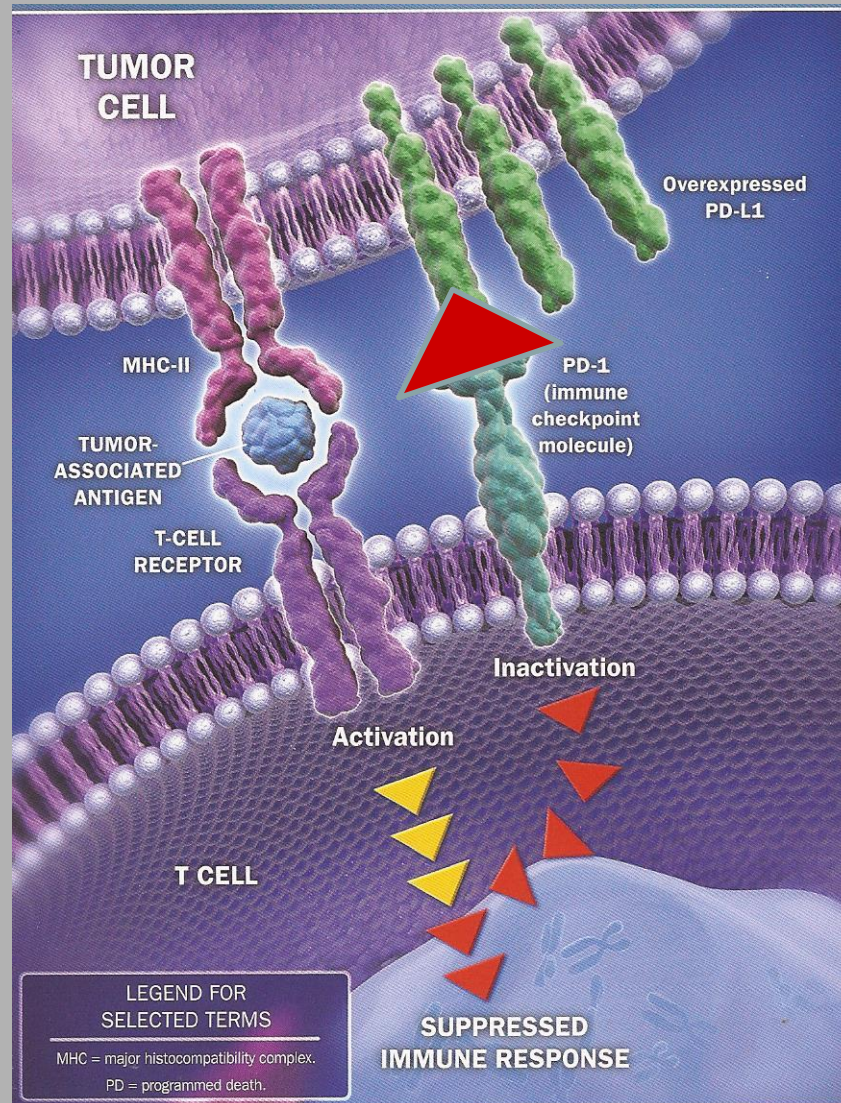
- Kankercellen kunnen PD-1 pathway gebruiken om zich te verstoppen voor T-cellen →
- Pembrolizumab blokkeert het PD-1 signaalpad om te helpen dat kankercellen zich kunnen verstoppen
- T-cellen zullen daardoor kankercellen herkennen en aanvallen maar ook normale cellen kunnen hierbij betrokken zijn



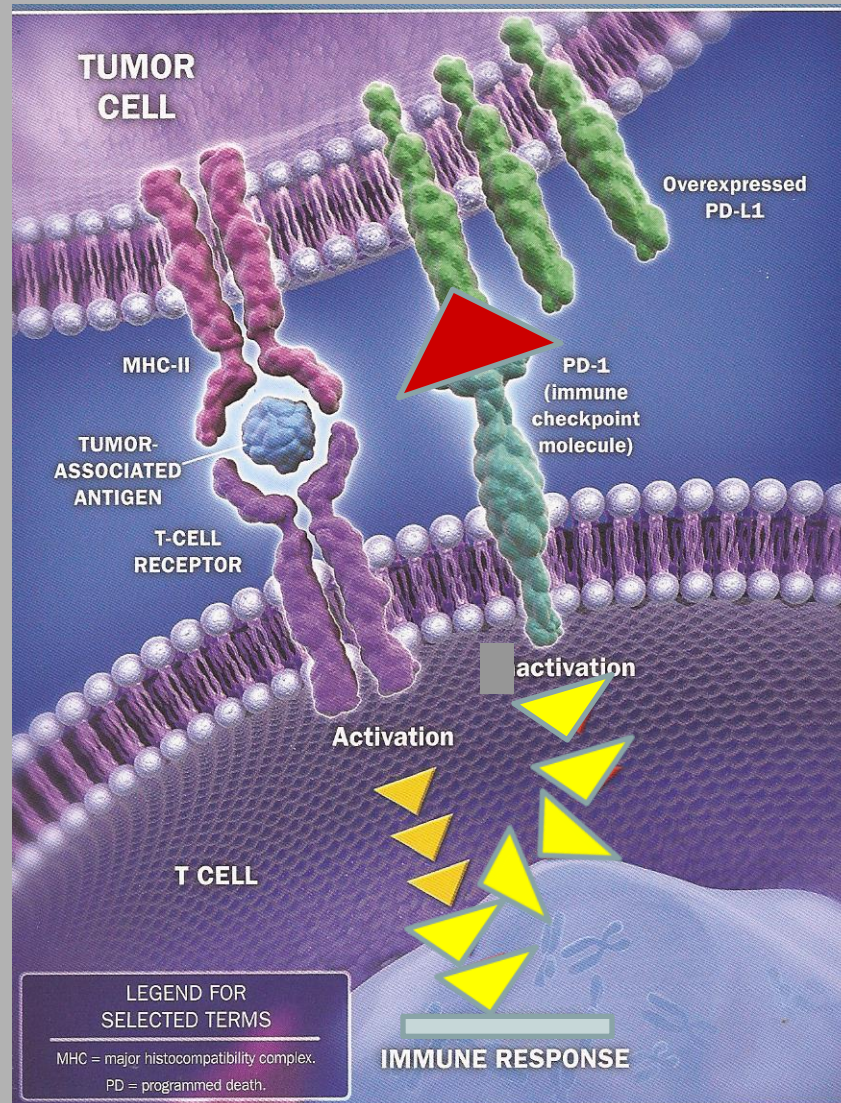
Pembrolizumab



Pembrolizumab



Pembrolizumab



Pembrolizumab studie



24% (21 of 89 patients) had an overall response to therapy (this means that they had their **tumors partially or completely shrink**).

86% (18 of 21 patients) of those who had an overall response to therapy had an **ongoing response, with response duration ranging from 6+ to 36+ weeks**.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) Injection 100 mg

Bijwerkingen Pembrolizumab



	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks N=89	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3* (%)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	47	7
Peripheral Edema	17	1
Chills	14	0
Pyrexia	11	0
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	30	0
Constipation	21	0
Diarrhea	20	0
Vomiting	16	0
Abdominal pain	12	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	30	1
Dyspnea	18	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	30	0
Rash	29	0
Vitiligo	11	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	26	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	20	0
Pain in extremity	18	1
Myalgia	14	1
Back pain	12	1
Nervous System Disorders		
Headache	16	0
Dizziness	11	0
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	14	5

Bijwerkingen Pembrolizumab



	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks N=89	
Laboratory Test	All Grades %	Grades 3-4 %
Chemistry		
Hyperglycemia	40	2*
Hyponatremia	35	9
Hypoalbuminemia	34	0
Hypertriglyceridemia	25	0
Increased Aspartate Aminotransferase	24	2*
Hypocalcemia	24	1
Hematology		
Anemia	55	8*

Pembrolizumab toediening en dosering



- Pembrolizumab 2mg/kg
- Intraveneuze infusie van 30 minuten
- Via 0,2 micron filter
- Elke 3 weken
 - Let op!!!! Voor allergische reactie
 - Hoesten
 - Misselijkheid
 - Jeuk
 - Huiduitslag
 - Diarree
 - Actie = corticostroiden + anti-histaminica
(bv. Dexamethason + Tavegil)

Pembrolizumab

immuun gemedieerde bijwerkingen



Waarschuwing en voorzorg

- Pneumonitis
- Colitis
- Hepatitis
- Hypophytis
- Nephritis
- Hyperthyroidisme
- Hypothyroidisme
 - **Gebruik corticosteroiden op geleide van de ernst van de bijwerking!!!!**

Conclusie

- Pembrolizumab is een nieuwe behandeling met immunotherapie (anti-PD1) om in het immuunsysteem van het lichaam “T-cellen” te activeren om een verhoogde antitumor respons te krijgen en daarmee uitgebreid en/of gemetastaseerd melanoom te behandelen
- Pembrolizumab is een veilig medicijn mits de voorzorgen in acht worden genomen
- Pembrolizumab is een welkome aanvulling op het arsenaal om het gemetastaseerde melanoom te bestrijden

Lenvatinib/Lenvima™



Lenvatinib is voor patiënten met lokaal teruggekeerde en/of gemetastaseerd, radioactieve jodium refractair gedifferentieerd schildklierkanker



Figure 9b. Large goiters are prevalent in areas of iodine deficiency. A woman from Switzerland operated upon by Dr. Theodor Kocher (From Kocher (3).

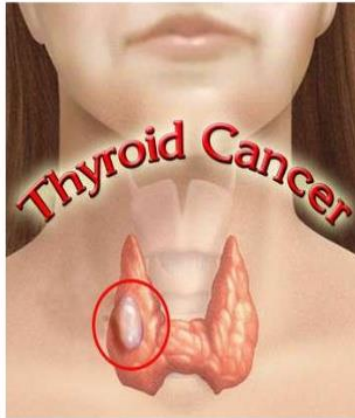


Gedifferentieerd schildklier kanker



Thyroid Cancer

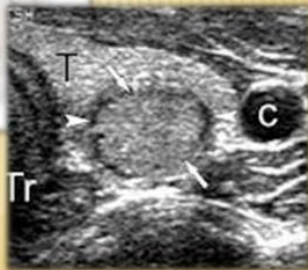
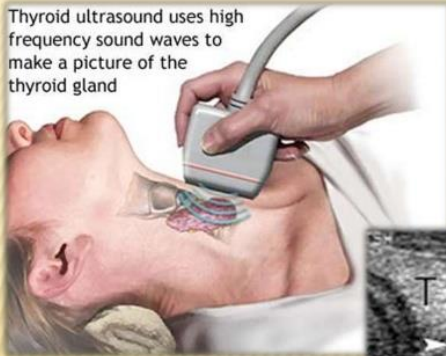
- Most common endocrine neoplasm.
- Mostly occur in younger age and in women expose to radiations.



Behandeling

- Chirurgie
- Radioactief jodium
- Schildklier hormonen
- Bestraling
- Chemotherapie
- Targeted Therapie

Thyroid ultrasound uses high frequency sound waves to make a picture of the thyroid gland

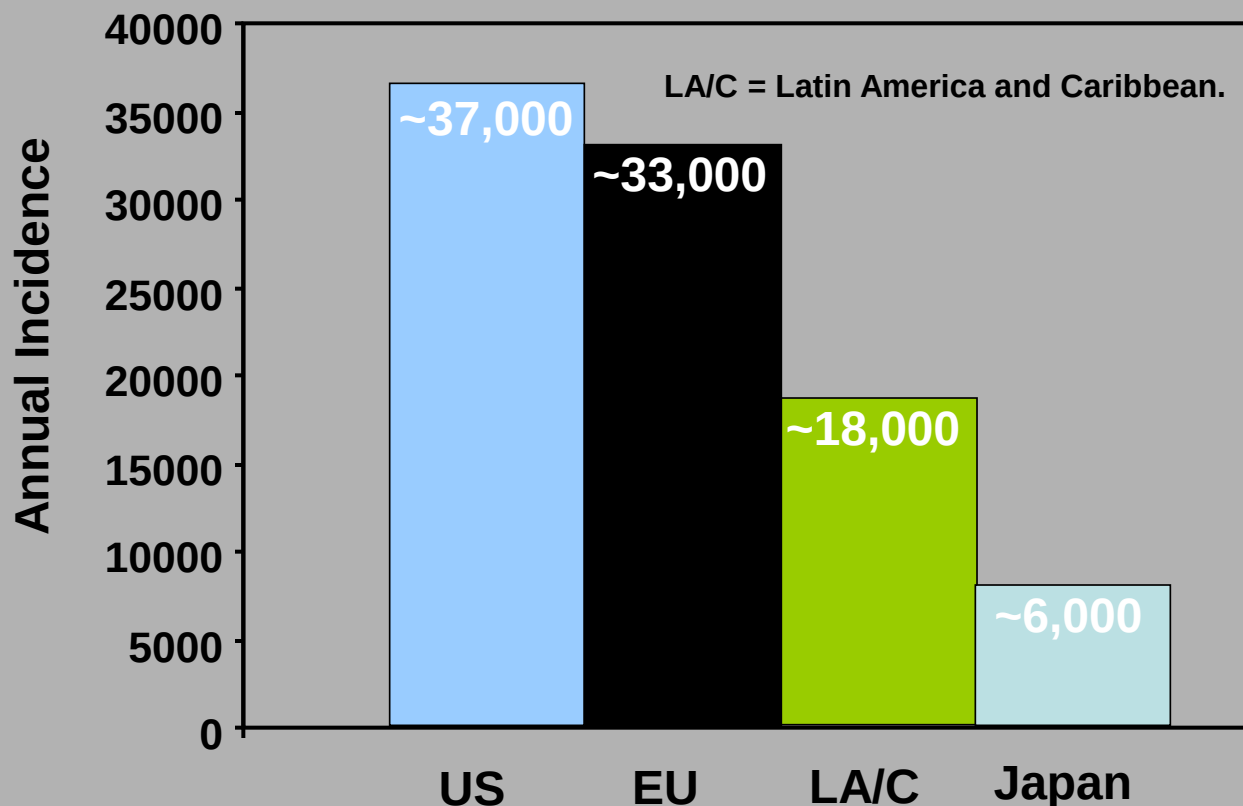


Globale Incidentie van schildklier kanker

was > 212,000 in 2008¹



Estimated Thyroid Cancer Incidence in 2008

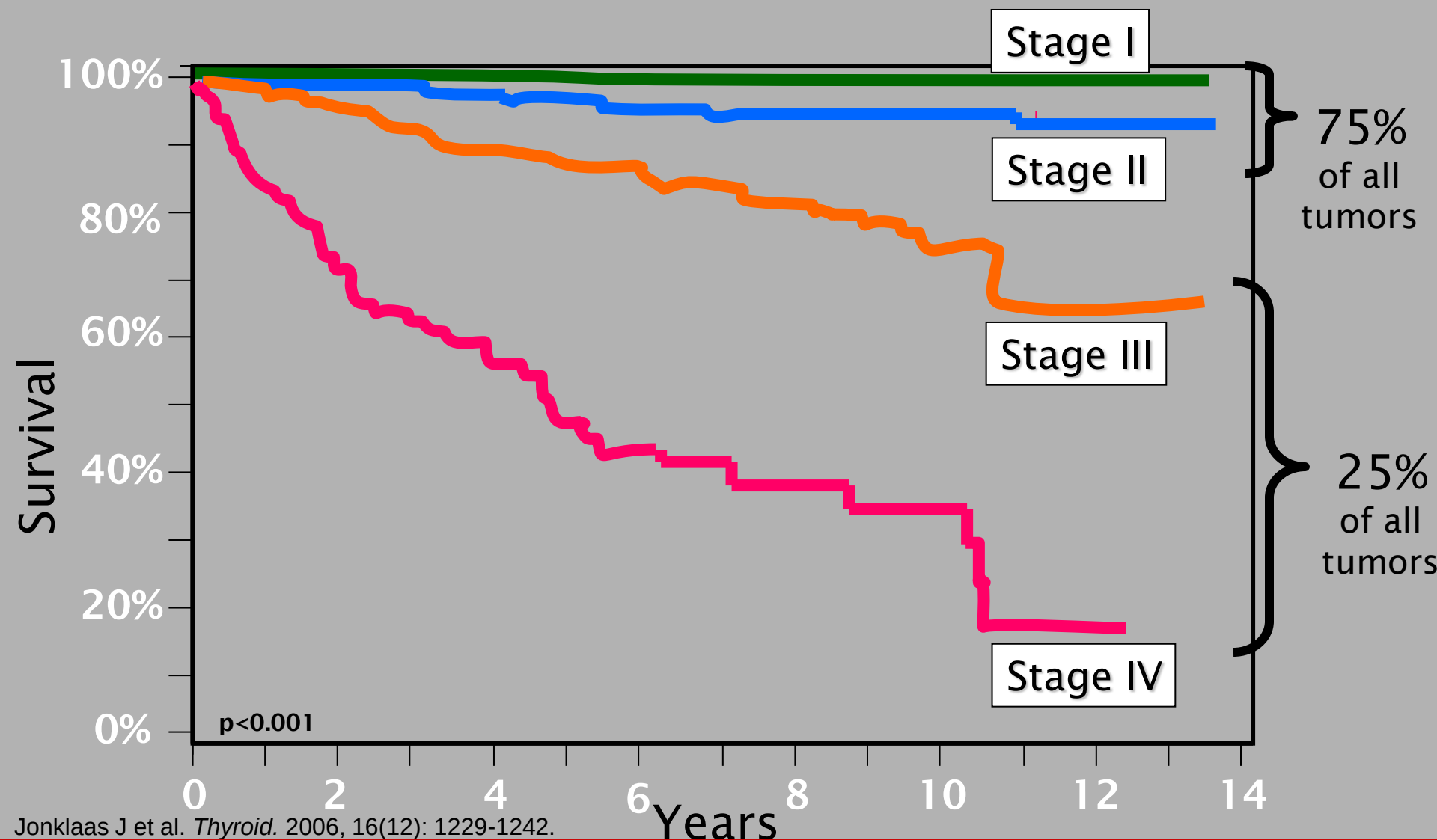


- Schildklier kanker is de meest voorkomende vorm van endocriene maligniteit¹
- DTC vertegenwoordigd > 90% van alle schildklier carcinomen²
- De prognose van patiënten met DTC is over het algemeen goed afhankelijk van tumor biologie en het effect van de initiële chirurgie en ¹³¹I therapie³

1. GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Sherman. *Lancet*. 2003;361:501-511.
3. Eustatia-Rutten et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:313-319.



DTC: Initial Disease Stage Predicts OVERALL SURVIVAL



Lenvatinib



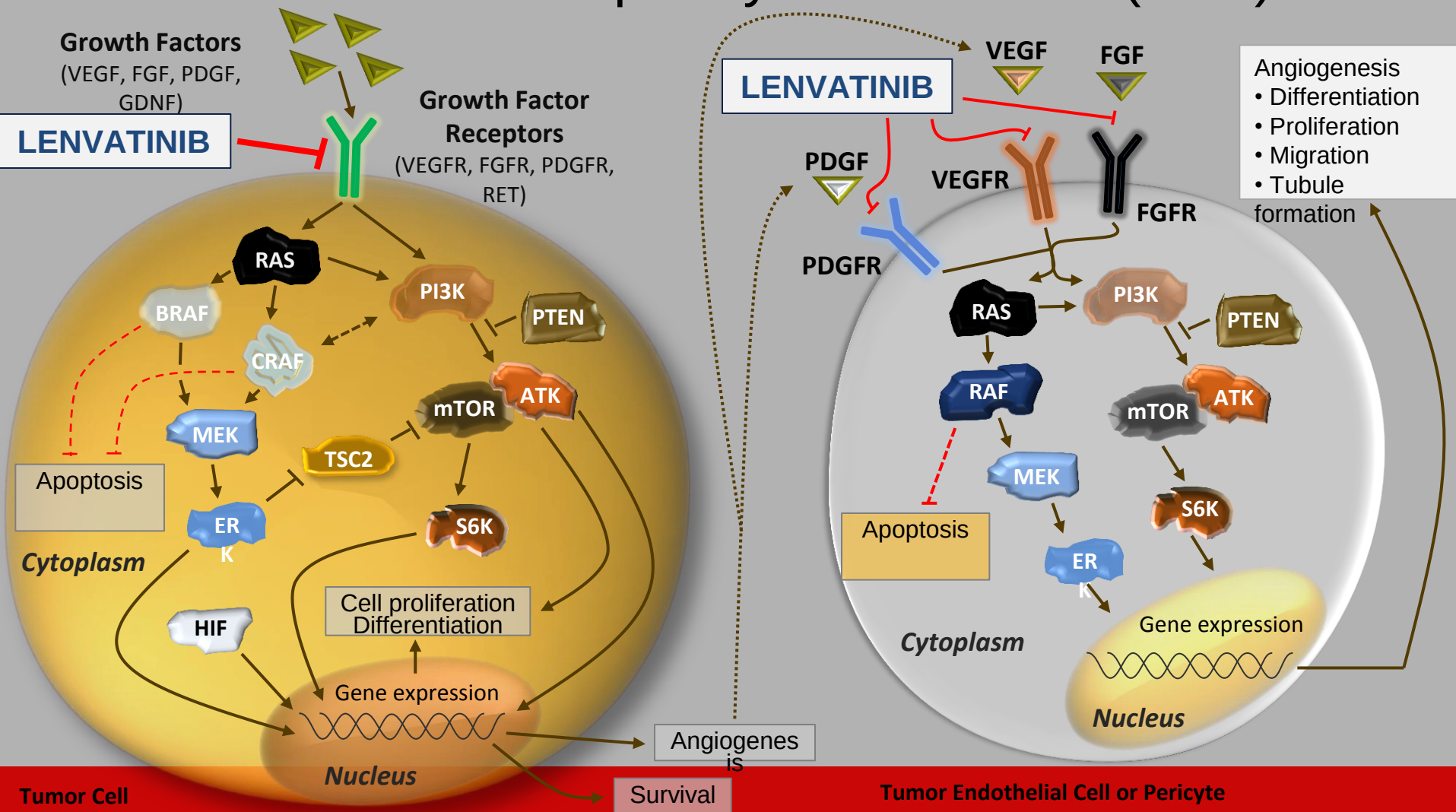
Lenvatinib is een receptor tyrosine kinase (RTK) remmer:

- Het remt de kinase activiteiten van de Vascular Endothelial Growth Factor receptors, VEGFR1, VEGFR2 en VEGFR3
- Remt ook nog andere receptor tyrosine kinasen die te maken hebben met angiogenese, tumorgroei en kanker progressie:
 - Fibroblast growth factor receptors FGFR1, 2, 3 en 4
 - Platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR α)
 - KIT en RET

Werkings mechanisme Lenvatinib



Lenvatinib is een receptor tyrosine kinase (RTK)

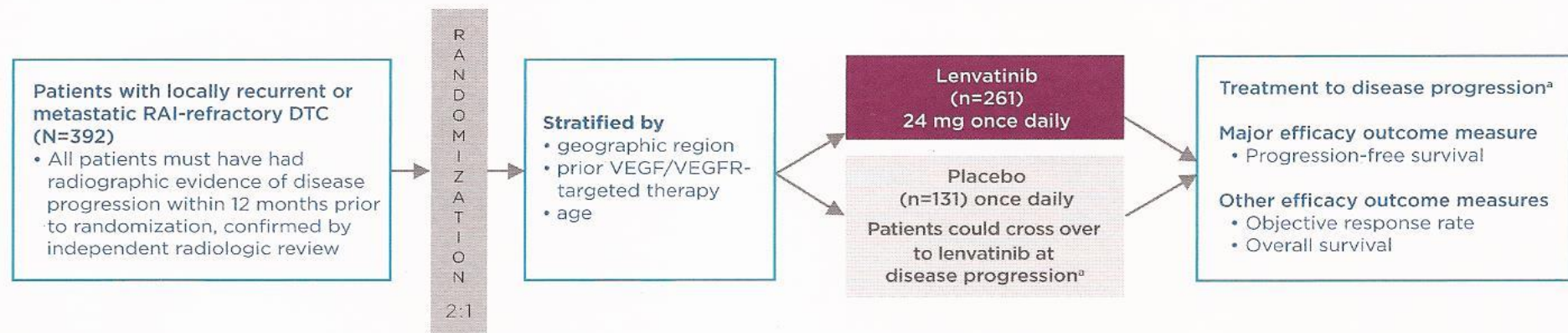


Lenvatinib “Select studie”



SELECT* Trial

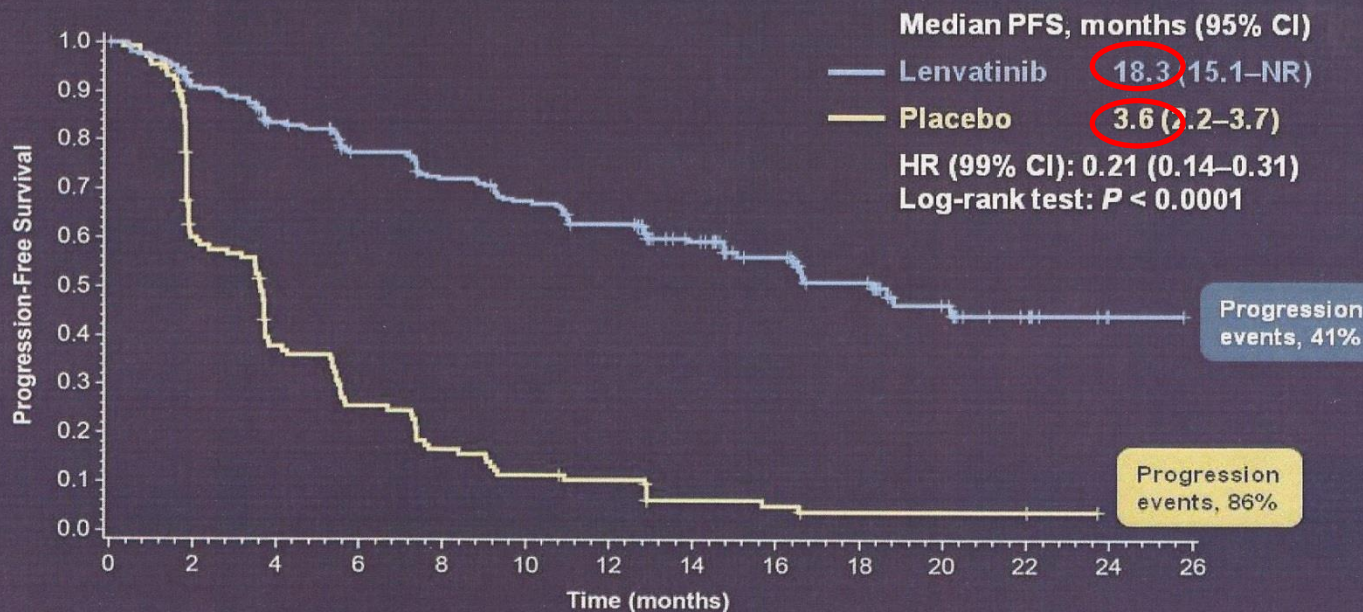
A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with locally recurrent or metastatic RAI-refractory DTC^{1†}



Lenvatinib progressie vrije overleving



Primary Endpoint: Kaplan-Meier Estimate of PFS



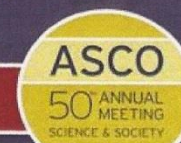
Number of subjects at risk:

Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached.

Presented by: Martin Schlumberger, MD

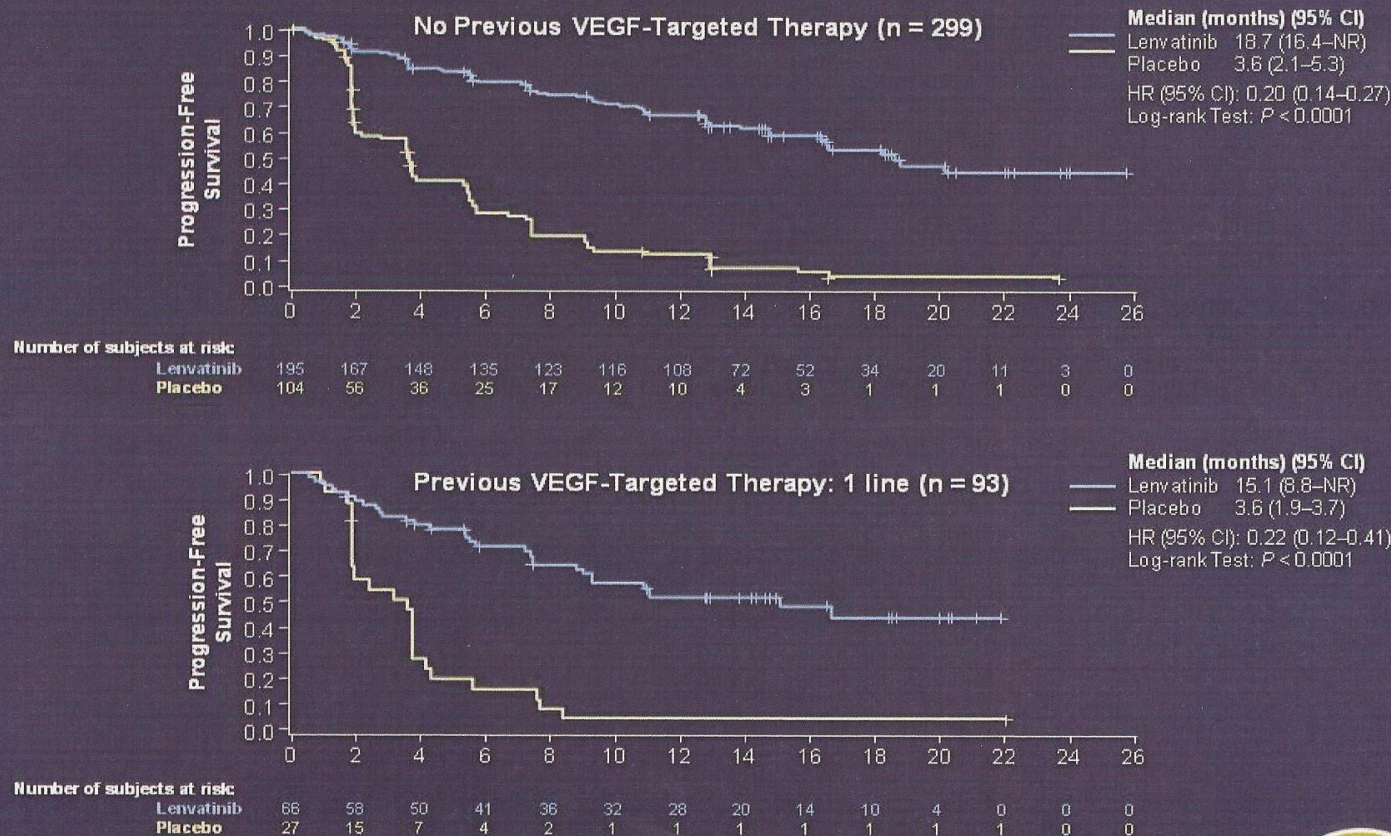
PRESENTED AT:



Lenvatinib

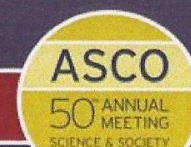


PFS by Previous VEGF-Targeted Therapy



Presented by: Martin Schlumberger, MD

PRESENTED AT:



Bijwerkingen Lenvatinib



Most Frequent Treatment-related Adverse Events (> 20%)

Adverse Event, %	Lenvatinib (n = 261)		Placebo (n = 131)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Hypertension	68	42	9	2
Diarrhea	60	8	8	0
Fatigue / asthenia	59	9	28	2
Decreased appetite	50	5	12	0
Nausea / vomiting	46	3	15	1
Decreased weight	46	10	9	0
Stomatitis	36	4	4	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	32	3	1	0
Proteinuria	31	10	2	0
Headache	28	3	6	0
Dysphonia	24	1	3	0

Bijwerkingen Lenvatinib

Waarschuwing



Hypertensie

- Mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie: 16 dagen
- De meeste hypertensie events herstelden of verdwenen na een onderbreking (13% v.d. ptn) of verlaging van de dosis (13,4% v.d. ptn)
- Bij 1,1% v.d. ptn leidde hypertensie tot beëindiging van de behandeling

Proteïnurie

- Mediane tijd tot de eerste symptomen van proteïnurie: 6,7 dagen
- De meeste proteïnurie events herstelden of verdwenen na een onderbreking (16,9% v.d. ptn) of verlaging van de dosis (10,7% v.d. ptn)
- Bij 0,8% van de patiënten leidde proteïnurie tot beëindiging van de behandeling

Lenvatinib

dosering en toediening



De aanbevolen dosering voor Lenvatinib is 24 mg per dag (2 caps a 10 mg en 1 caps a 4 mg) met of zonder voeding tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit!

Dosing and administration

24 mg recommended daily dose¹



Capsule imprint: E LENV 10 mg



Capsule imprint: E LENV 4 mg

Lenvatinib/Lenvima™

Conclusie



- Lenvatinib is een receptor tyrosine kinase (RTK) remmer
- **Nieuwe mogelijkheid voor uitgebreid en of gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier kanker**
- Meest voorkomende graad 3 bijwerking is hypertensie en proteïnurie
- **bloeddruk dient onder controle te zijn voor de start van behandeling**
- **Het urine-eiwit dient voor de start van de behandeling en tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd worden**

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) Injection 100 mg

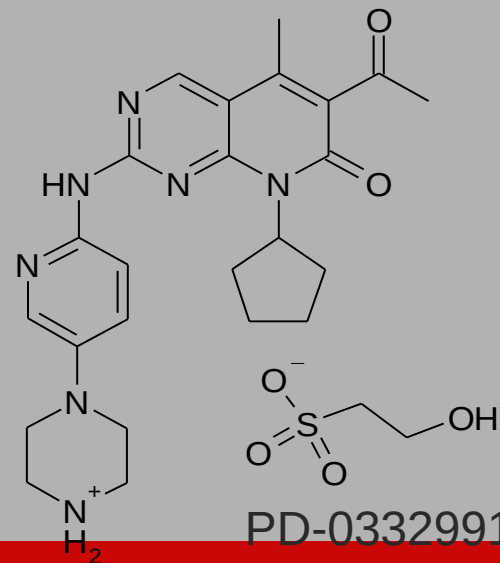
Palbociclib/Ibrance®



NOW APPROVED
IBRANCE®
palbociclib | 125 mg
capsules

Palbociclib

Palbociclib is een kinase remmer die in combinatie met Letrozole wordt gebruikt voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met ER+, HER2+ uitgebreid borstkanker als 1^e lijns endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte



Palbociclib

werkings mechanisme



- Palbociclib hoog selectieve kinase remmer van CDK 4 en 6
- Voorkomt cel cyclus progressie van G1 tot S fase
- Het reduceert cel proliferatie van de ER+ borstkanker cel lijnen door de G1 tot S fase te blokkeren tijdens de cel cyclus
- Remt proliferatie in o.a Borst, colon, long en leukemie
- Er is een synergistisch effect in vitro als het gecombineerd wordt met tamoxifen¹
- Op basis van deze bevindingen is de combinatie met Letrozole tot stand gekomen

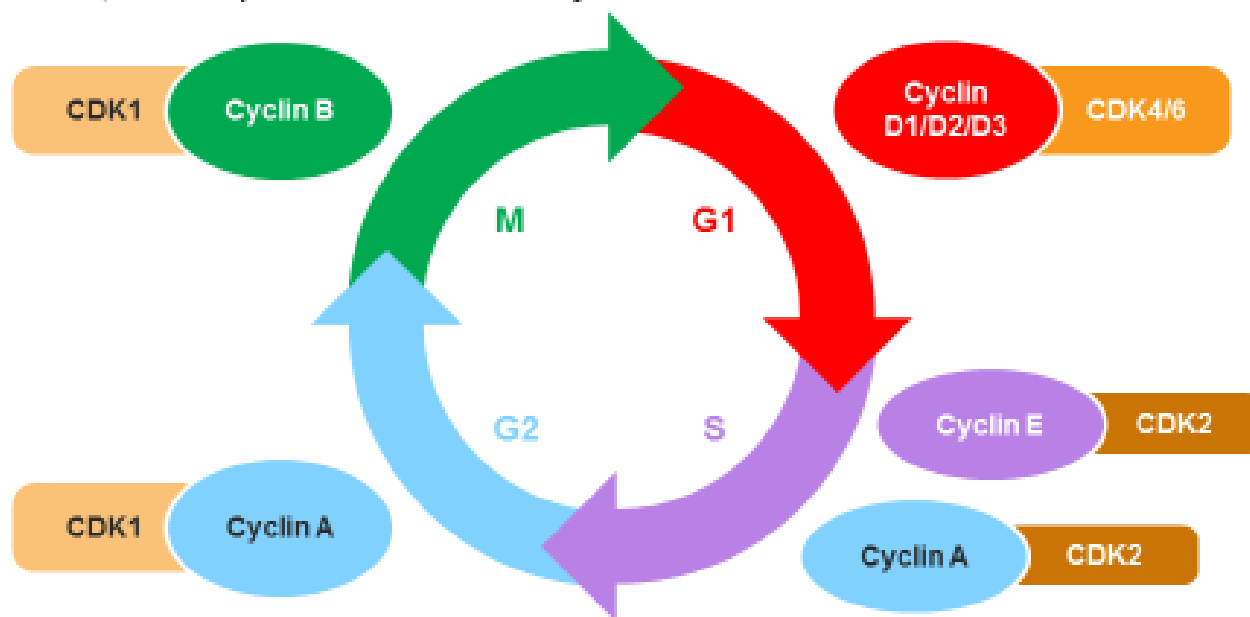
1. Musgrove EA, et al. *Nat Rev Can*. 2011;11(8):558-572

Palbociclib werkings mechanisme



The Cell Cycle

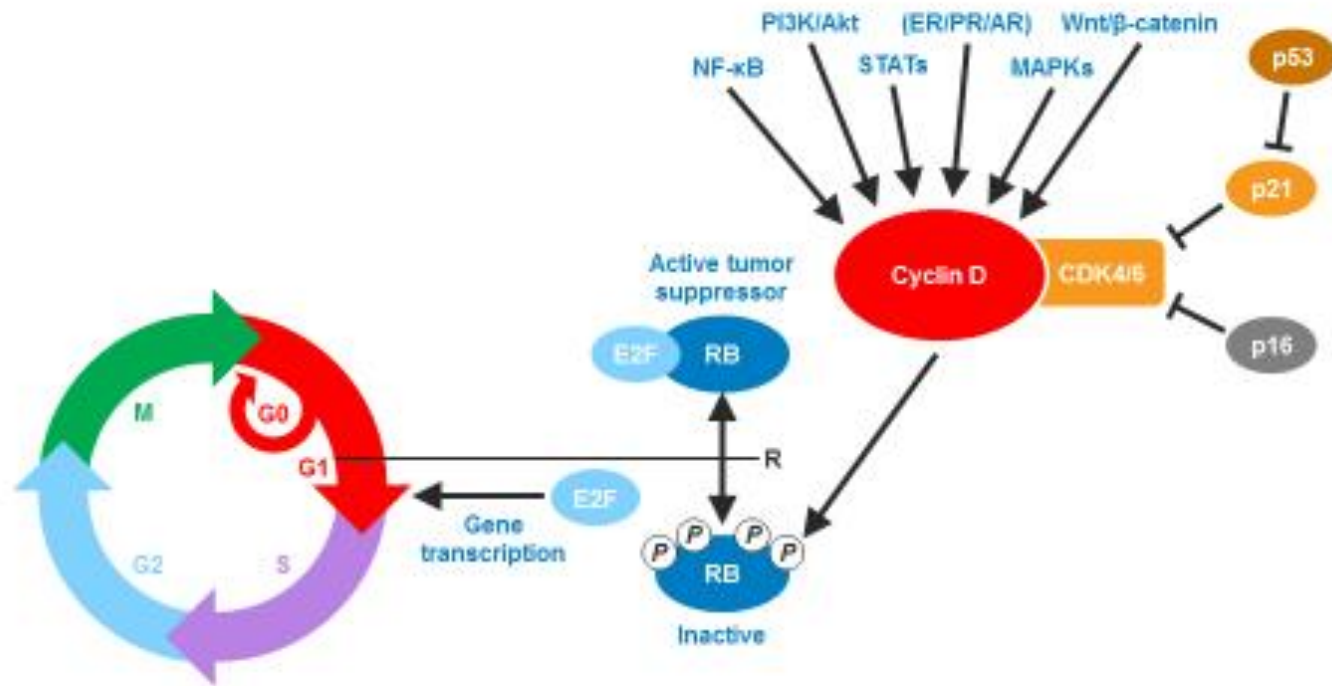
- CDKs are key regulators of sequential progression through the G1, S, G2, and M phases of the cell cycle



Dickson MA, Schwartz GK. *Curr Oncol* 2009;16:36–43
Shapiro GL. *J Clin Oncol* 2006;24:1770–83

Palbociclib werkings mechanisme

Regulation of the G1/S Checkpoint

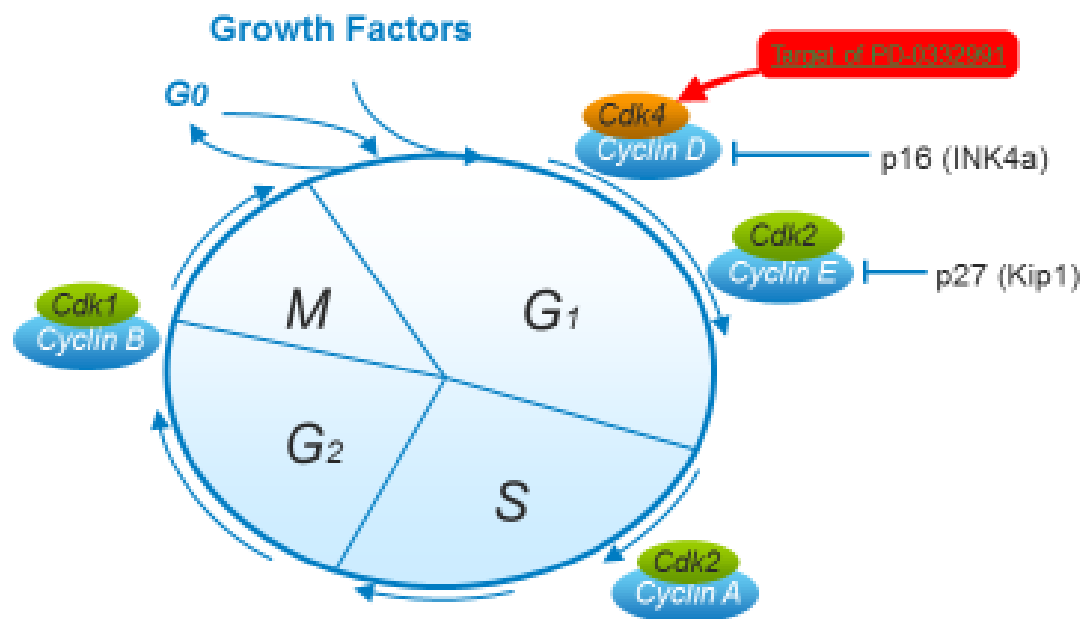


Lange et al. *Endocrine-Related Cancer* 2011;18:C19–C24

Palbociclib werkings mechanisme



PD-0332991 Mechanism of Action: Selective CDK 4/6 Inhibition



PD-0332991 arrests the cell cycle at G1 by selective inhibition of CDK4/6

Fry DW, et al. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1427
Camero A. *Br J Cancer* 2002;87:129

Palbociclib

Paloma 1/Trio 18 studie



Ongeplande interim analyse:

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival — Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)

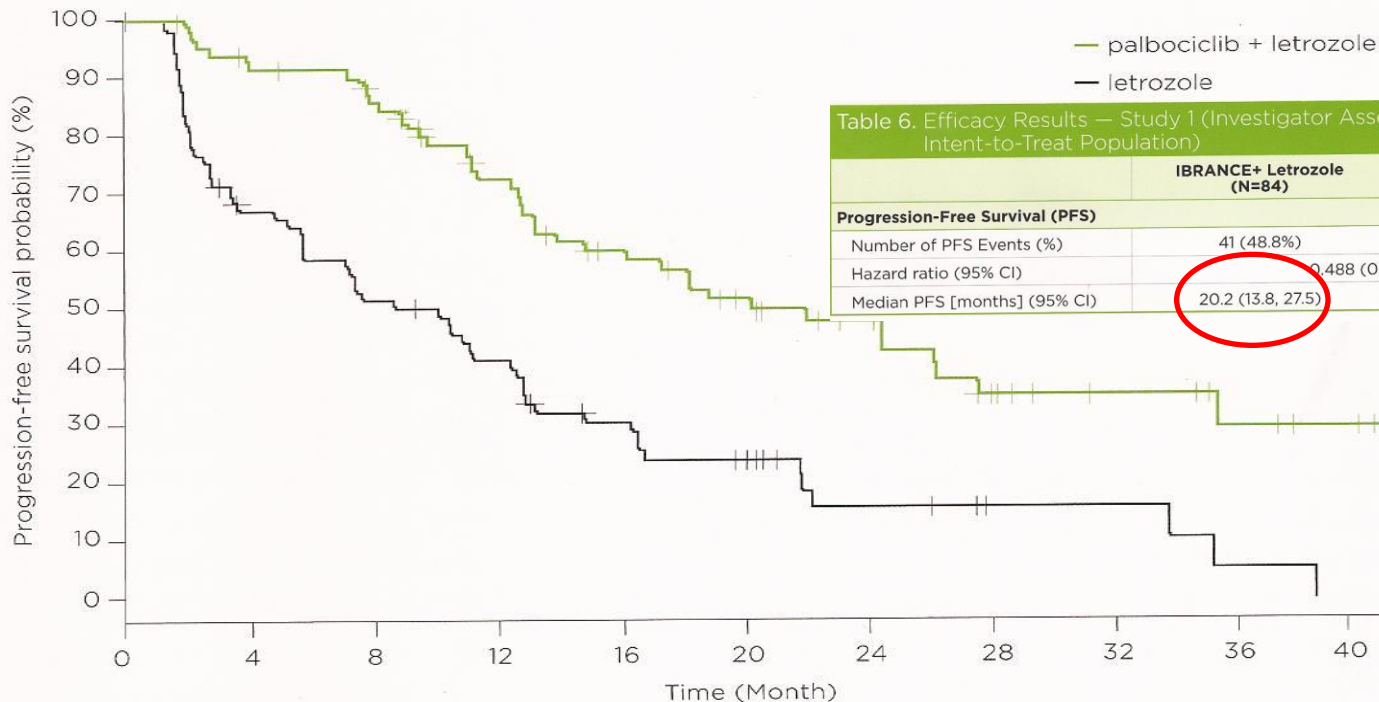


Table 6. Efficacy Results — Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)

	IBRANCE+ Letrozole (N=84)	Letrozole (N=81)
Progression-Free Survival (PFS)		
Number of PFS Events (%)	41 (48.8%)	59 (72.8%)
Hazard ratio (95% CI)	0.488 (0.319, 0.748)	
Median PFS [months] (95% CI)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)

Number of patients at risk

PAL+LET	84	67	60	47	36	28	21	13	8	5	1
LET	81	48	36	28	19	14	6	3	3	1	

Palbociclib bijwerkingen



Table 4. Adverse Reactions* (≥10%) in Study 1

	IBRANCE + Letrozole (N=83)			Letrozole Alone (N=77)		
System Organ Class Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Infections and infestations						
URI ^a	31	1	0	18	0	0
Blood and lymphatic system disorders						
Neutropenia	75	48	6	5	1	0
Leukopenia	43	19	0	3	0	0
Anemia	35	5	1	7	1	0
Thrombocytopenia	17	2	0	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	16	1	0	7	0	0
Nervous system disorders						
Peripheral neuropathy ^b	13	0	0	5	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders						
Epistaxis	11	0	0	1	0	0
Gastrointestinal disorders						
Stomatitis ^c	25	0	0	7	1	0
Nausea	25	2	0	13	1	0
Diarrhea	21	4	0	10	0	0
Vomiting	15	0	0	4	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia	22 ^d	N/A	N/A	3 ^e	N/A	N/A
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	41	2	2	23	1	0
Asthenia	13	2	0	4	0	0

Palbociclib

dosering en toediening



Palbociclib capsules innemen met voedsel en in combinatie met Letrozole dagelijks op dezelfde tijd

IBRANCE 125 mg once daily FOR 21 CONSECUTIVE DAYS followed by 7 DAYS OFF TREATMENT	+	LETROZOLE 2.5 mg once daily GIVEN CONTINUOUSLY
Recommended Dose Modification for Adverse Events		
Dose Level	Dose	
Recommended starting dose	125 mg/day	
First dose reduction	100 mg/day	
Second dose reduction	75 mg/day*	

Palbociclib Conclusie

- Palbociclib is een nieuwe aanvulling om het gemetastaseerde ER+ / HER2- mammacarcinoom te bestrijden
- Palbociclib is een veilig medicijn en de bijwerkingen zijn goed te behandelen
- Palbociclib capsules innemen met voedsel en in combinatie met Letrozole dagelijks op dezelfde tijd

Obinutuzumab/Gazyvaro®

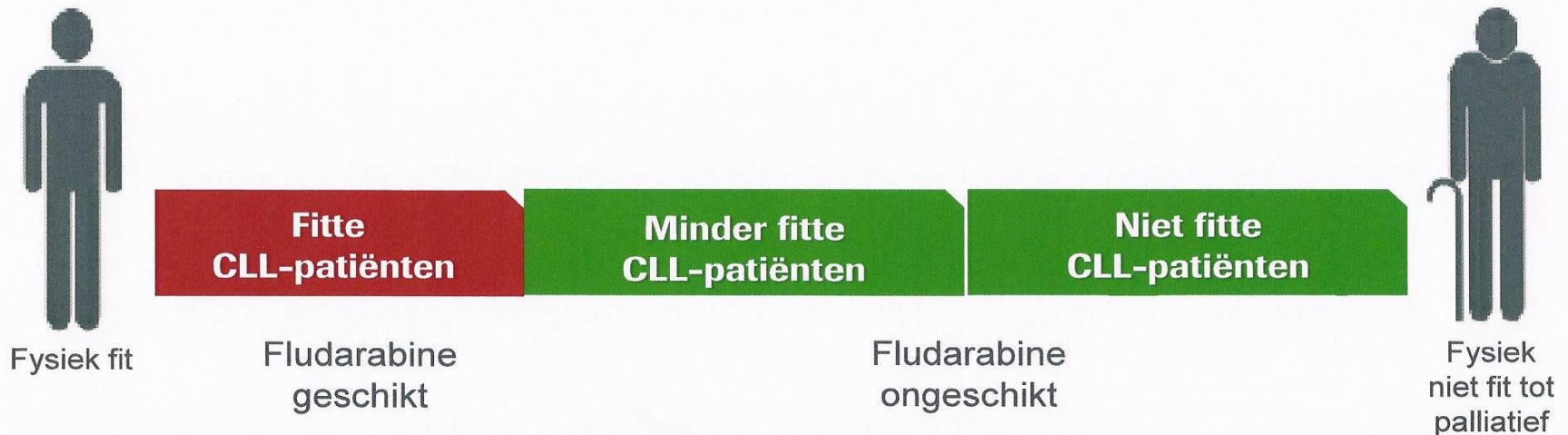


Obinutuzumab/Gazyvaro®



THERAPEUTISCHE INDICATIE

Gazyvaro in combinatie met chloorambucil is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nog niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) en met comorbiditeiten waardoor zij niet in aanmerking komen voor een behandeling op basis van een volledige dosis fludarabine¹



Toename van comorbiditeiten

Obinutuzumab



WERKINGSMECHANISME

Obinutuzumab behoort tot de groep van anti-CD20-monoklonale antilichamen (mAbs). Drie belangrijke mechanismen waardoor monoklonale antilichamen cellen kunnen doden zijn: ^{4,6-8}



- intercellulaire interacties zoals antilichaamafhankelijke cellulaire celdood (ADCC);



- interne mechanismen van celdoding, zoals klassieke apoptose of directe celdood;



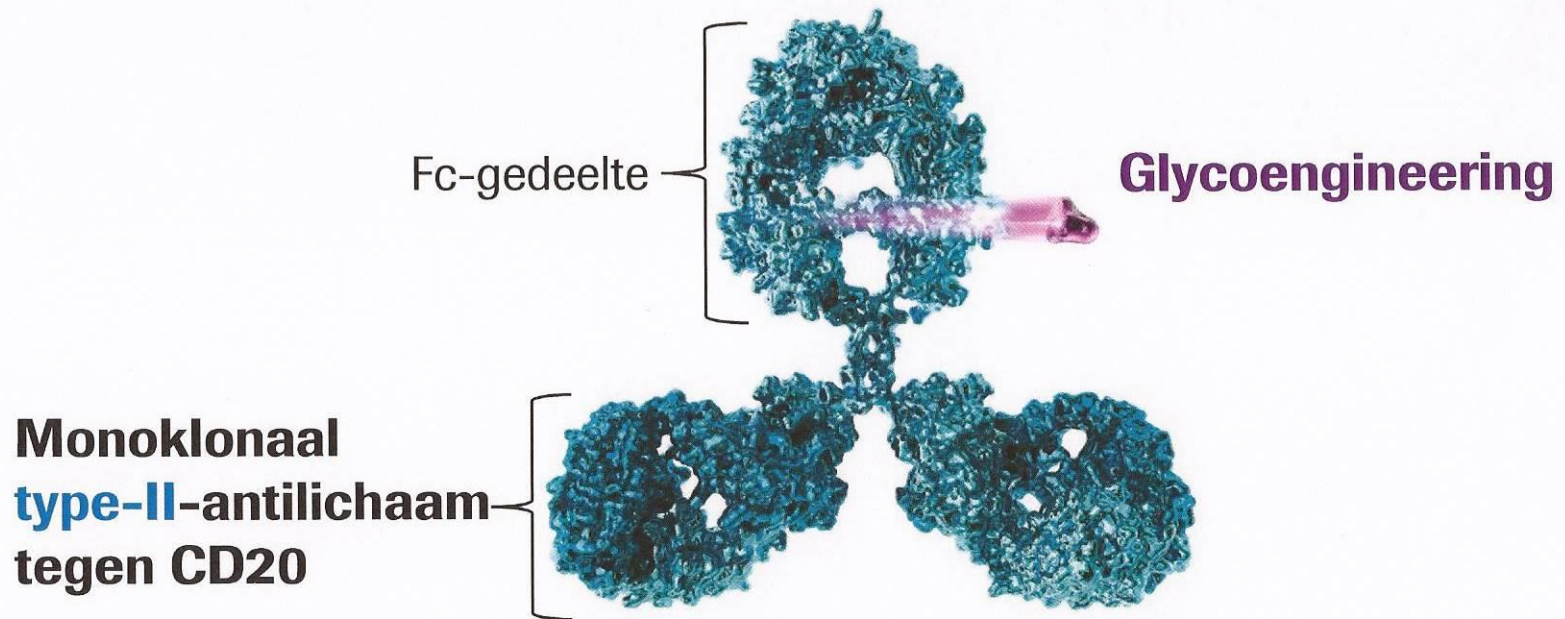
- complementafhankelijke celdoding (CDC).

Obinutuzumab/Gazyvaro®



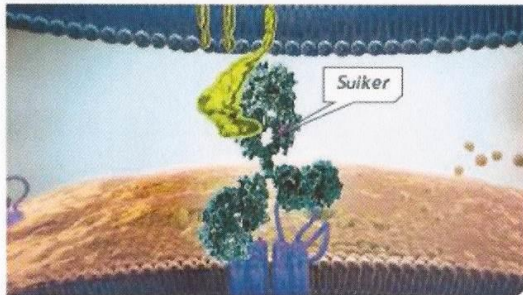
Obinutuzumab

Een glycoengineered type II monoklonaal antilichaam^{4,5}



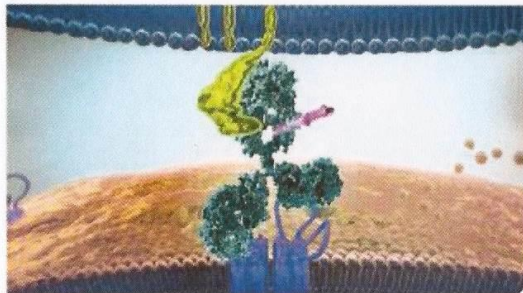
Obinutuzumab

Glycoengineering en hechting



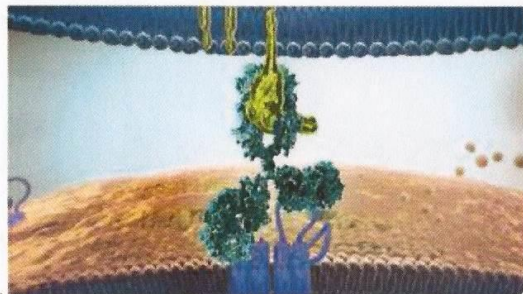
Suikers kunnen de hechting beïnvloeden

Op basis van preklinische modellen blijkt dat de hechting van antilichamen op immuuneffectorcellen verminderd kan worden door suikergroepen die aan het Fc-gedeelte van een antilichaam gekoppeld zijn¹⁰



Glycoengineering kan de hechtingsaffiniteit vergroten

Het wijzigen of verwijderen van bepaalde suikergroepen met glycoengineering kan leiden tot verbeterde hechting aan de immuuneffectorcellen die ADCC activeren^{4,5,10,11}



Glycoengineering kan ADCC verbeteren

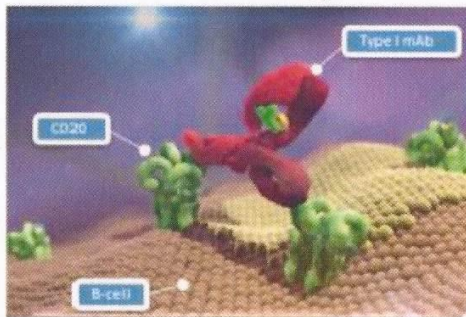
Preklinische gegevens tonen aan dat glycoengineerd antilichamen een hoger niveau van ADCC kunnen veroorzaken dan antilichamen die niet door glycoengineering tot stand zijn gekomen¹⁰⁻¹²

Obinutuzumab

Classificatie type I en type II mAb's tegen CD20

Monoklonale antilichamen classificeren zich als type I en type II op basis van celoppervlaktebinding aan CD20-eiwitten en de wijze waarop directe celdoding wordt bereikt^{9,10,17}

Verskil van binding aan CD20



Type I-antilichamen zoals rituximab binden zich aan verschillende tetrameren van CD20-eiwitten en distribueren zich vervolgens naar grote lipidevloten op het celoppervlak¹⁴



Obinutuzumab is een **type II**-antilichaam dat zich bindt aan individuele tetrameren van CD20-eiwitten verspreid over het celoppervlak^{4,14}

Verskil waarop celdoding wordt bereikt



Obinutuzumab is een **type II**-antilichaam dat directe celdood induceert, een mechanisme dat verschilt van de klassieke apoptose zoals bij **type I**-antilichamen.^{15,16}

Obinutuzumab



Type I en type II mAb's tegen CD20

- *functionele activiteit vergeleken*^{1,2}

	Antilichaamafhankelijke cellulaire celdood (ADCC) 	Directe celdood 	Complementafhankelijke celdoding (CDC) 
Type I antibody (Rituximab)	+	+	+
Glycoengineered Type II antibody (Obinutuzumab)	+++	+++	-
	Glycoengineering	Type I/II	

Obinutuzumab



INFUSIEGERELATEERDE REACTIES (IRR's)¹

Definitie: alle bijwerkingen, één of meer, die optreden binnen 24 uur na start van de toediening.

Welke bijwerkingen?

Meest voorkomend:

- hoofdpijn
- koorts, blozen of rillingen
- misselijkheid, braken
- kortademigheid
- lage of hoge bloeddruk
- zeer snelle hartslag
- diarree

Minder vaak voorkomend:

- piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, een drukkend gevoel op de borst of keelirritatie
- zwelling van de keel en de luchtwegen
- onregelmatige hartslag

Obinutuzumab



Managen van infusiegerelateerde reacties (IRR's) kan door:

A. Profylaxe en premedicatie¹.

Vóór elke infusie met obinutuzumab krijgt de patiënt medicatie

- die de kans op mogelijke infusiereacties verminderen
- die de kans op een levensbedreigende complicatie (tumorlyssyndroom) verminderen

B. Aanpassing van de obinutuzumab toediening¹

- Infusiesnelheid verminderen;
- Infusie tijdelijke onderbreking;
- of het kan nodig zijn de behandeling stop te zetten.

Obinutuzumab

	EERSTE 1000 MG INFUSIE	VOLGENDE 1000 MG INFUSIES		
	Alle patiënten	Patiënten zonder IRR-symptomen	Patiënten met IRR's van graad 1 of hoger (licht tot matig) bij de vorige infusie	Patiënten met IRR's van graad 3 (ernstig) bij de vorige infusie OF met $>25 \times 10^9/l$ aan lymfocyten voorafgaand aan de volgende behandeling
 60 MINUTEN VOOR INFUSIE TOEDIENEN ^a Intraveneus corticosteroïde ^a	✓			✓
 30 MINUTEN VOOR INFUSIE TOEDIENEN Antihistaminicum ^b	✓		✓	✓
 30 MINUTEN VOOR INFUSIE TOEDIENEN Oraal analgeticum of antipyreticum ^c	✓	✓	✓	✓

^a 100 mg prednison/prednisolon of 20 mg dexamethason of 80 mg methylprednisolon (Hydrocortison mag niet worden gebruikt, aangezien hiermee het aantal infusiebijwerkingen niet vermindert)

^b bijv. 50 mg difenhydramine

^c bijv. 1000 mg acetaminofen/paracetamol

Obinutuzumab



DOSERING EN TOEDIENING¹

- De behandeling bestaat uit acht IV-infusies van 1000 mg in zes behandelcycli van elk 28 dagen, in combinatie met chloorambucil volgens lokaal protocol

Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3	Cyclus 4	Cyclus 5	Cyclus 6
Dag 1,8,15	Dag 1	Dag 1	Dag 1	Dag 1	Dag 1
					

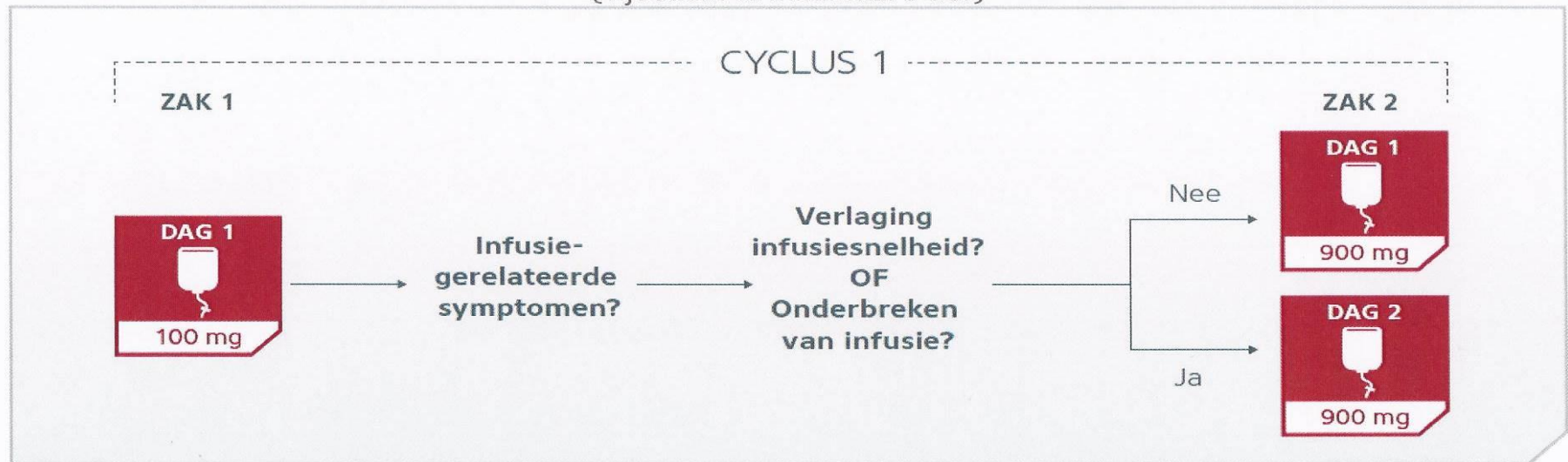
- Aanpassingen in de dosering worden afgeraden
- Als er een dosis wordt overgeslagen, moet die zo spoedig mogelijk alsnog worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Tussen de doses moet het geplande doseringsinterval (dus 28 dagen) voor Gazyvaro worden gehandhaafd.
- Voor de eerste toediening worden twee infuuszakken bereid, resp. met 100 mg en 900 mg obinutuzumab

Obinutuzumab



De eerste 1000 mg dosis ¹

(Tijdsduur is minimaal 8 uur)



ZAK 1 (eerste 100 mg)

Begin met een toediening van 25 mg/uur, over een periode van 4 uur. Verhoog de infusiesnelheid niet.¹

ZAK 2 (resterende 900 mg)

Begin met een toediening van 50 mg/uur. De snelheid kan om de 30 minuten worden verhoogd met 50 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur¹

Obinutuzimab



Opvolgende 1000 mg dosis ¹

(Tijdsduur is minimaal 3 uur en 15 minuten)



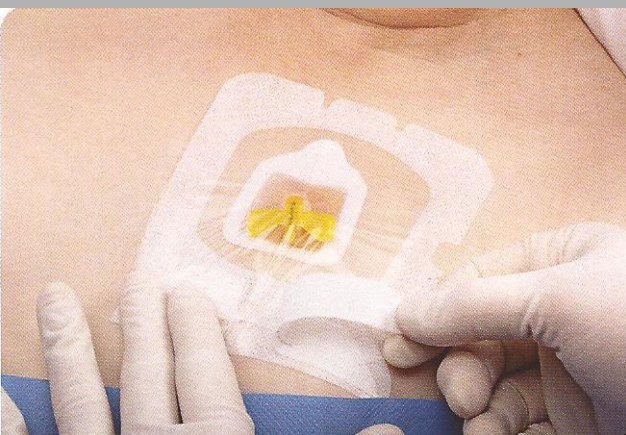
Begin de dagen 8 en 15 van cyclus 1 en dag 1 van de opvolgende cycli met een toediening van 100 mg/uur. De snelheid kan om de 30 minuten worden verhoogd met 100 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur¹

Obinutuzimab Conclusie

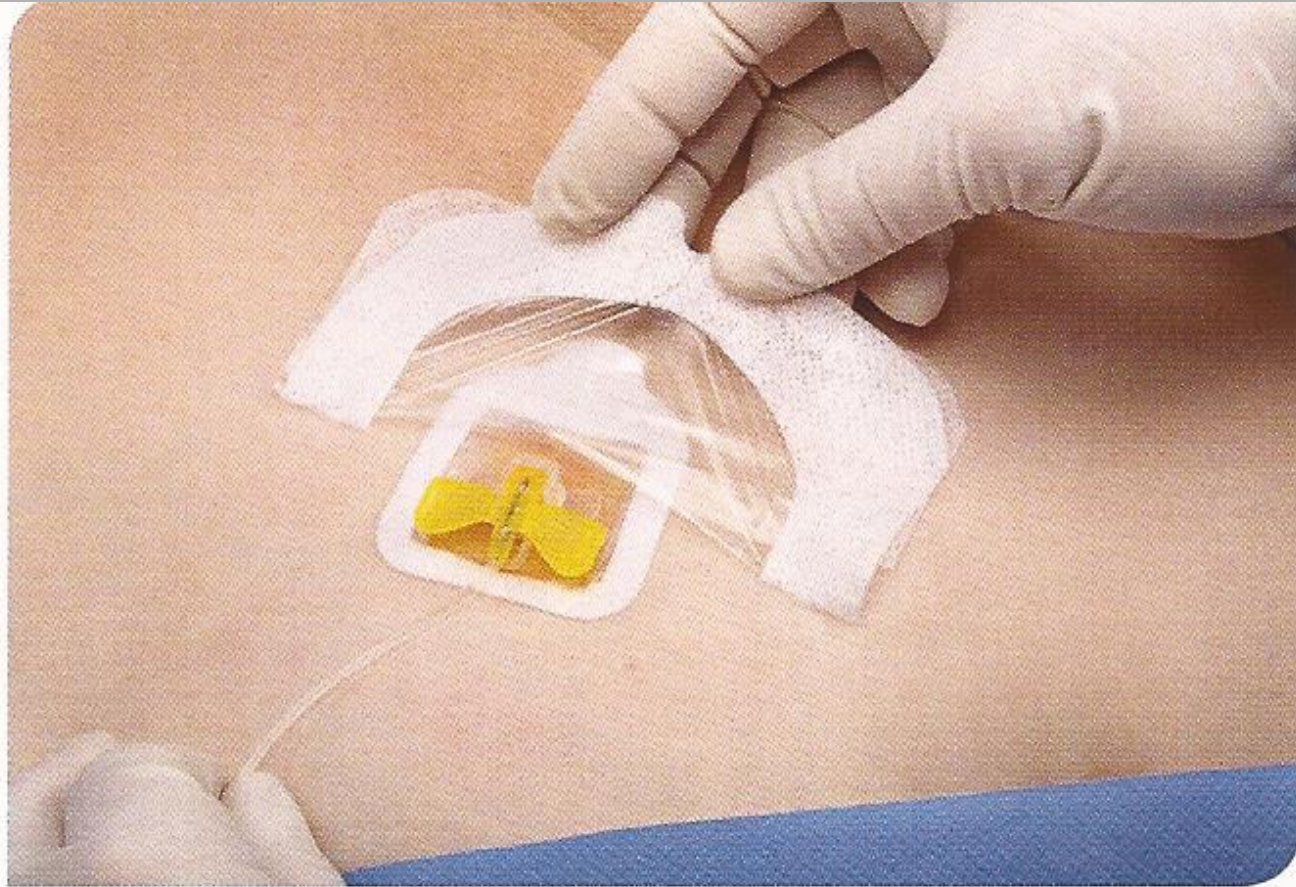


- Obinutuzumab behoort tot de groep van anti-CD20-monoklonale antilichamen (mAbs). Drie belangrijke mechanismen waardoor monoklonale antilichamen cellen kunnen doden zijn: 4,6-8
- Obinutuzumab is een type II-antilichaam dat directe celdood induceert en daarmee verschilt van de klassieke apoptose zoals bij type I antilichamen (Retuximab)
- Laat in studie zien waarbij Obinutuzumab of Retuximab + Chlorabucil vergeleken wordt bij CLL dat er bij de eerste combinatie langere remissies zijn en ook een betere overall survival wordt bereikt
- Er extra aandacht moet zijn voor de bijwerkingen voor de infusie gerelateerde reacties die kunnen optreden!

Tegaderm I.V. Port dressing



Tegaderm I.V. Port dressing



The adhesive-free window reduces the risk of the dressing sticking to the needle during removal.

Tegaderm I.V. Port dressing

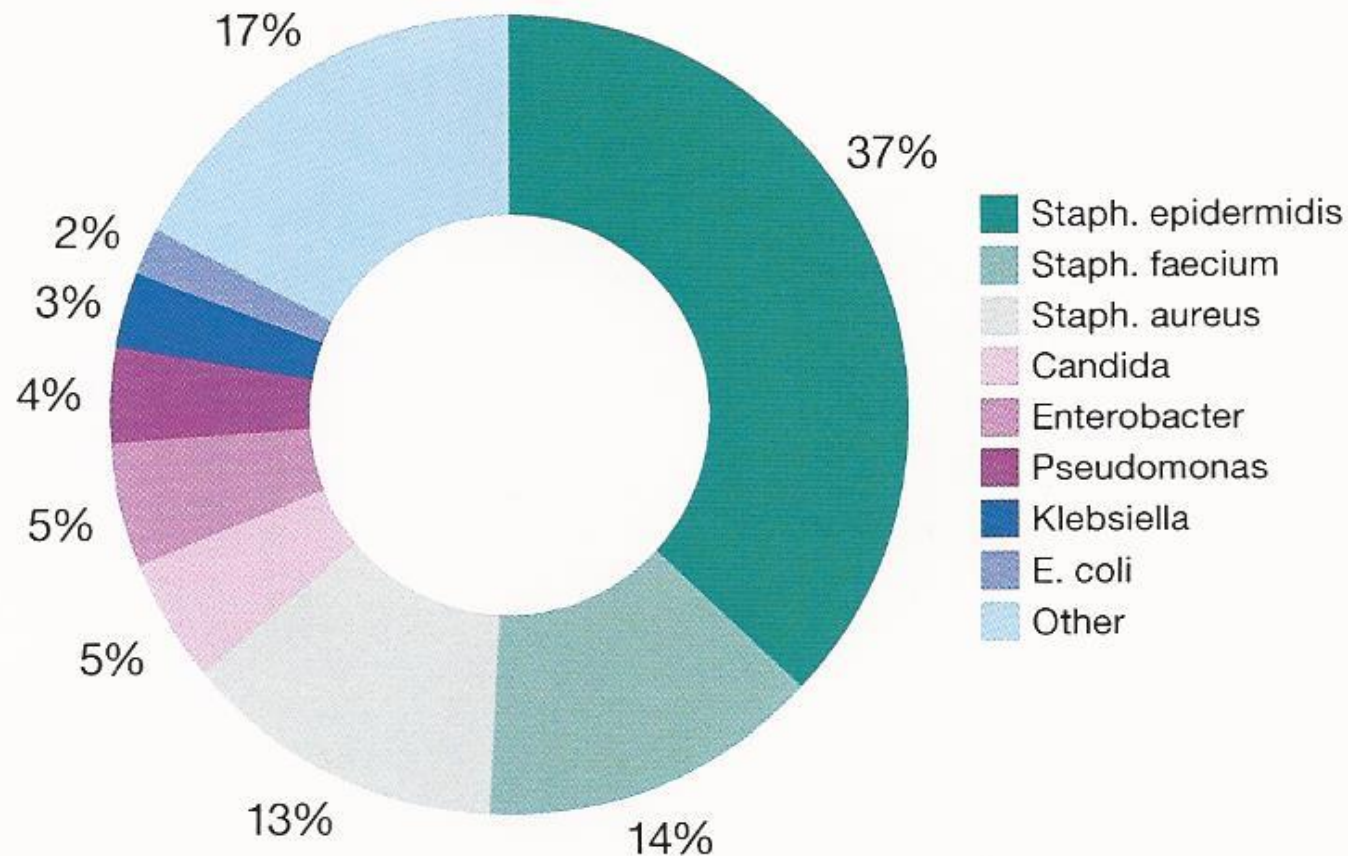


87% of clinicians were willing to replace their existing product with Tegaderm™ CHG I.V. Port Dressings

Infectie kan een probleem zijn bij Ports



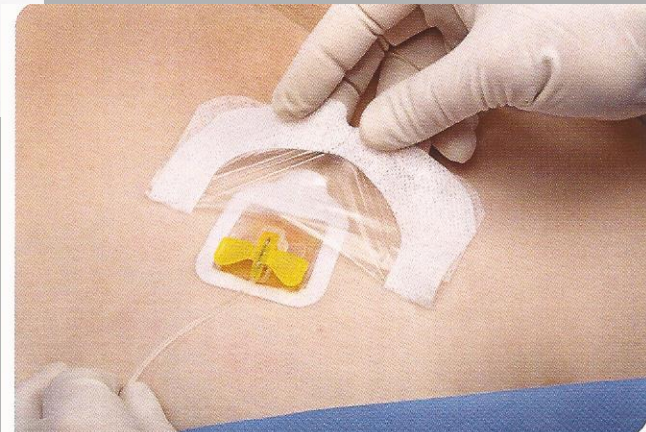
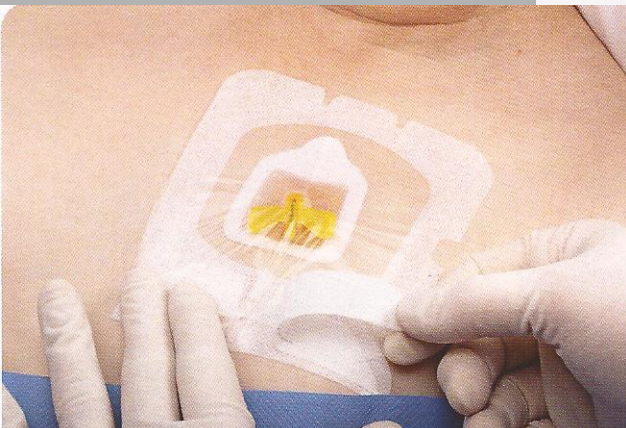
Tegaderm I.V. Port dressing i.v.m. Infectie problemen



Tegaderm I.V. Port dressing



Bescherming tegen catheter gerelateerde bloed stroom infecties (CRBSI) door de Tegaderm™ CHG dressing



Tegaderm I.V. Port dressing



Coming soon in the Netherlands



Toekomst



Personalized Medicine

Molecular profiling is driving many new targeted cancer therapies, biomarkers and diagnostics tests

