



Breathing New Life Into Lung Cancer

Screening programma
Nieuwe behandelingen

Desiree van den Hurk
Verpleegkundig specialist
Radboudumc Nijmegen
Post-ONS: 22-05-2017



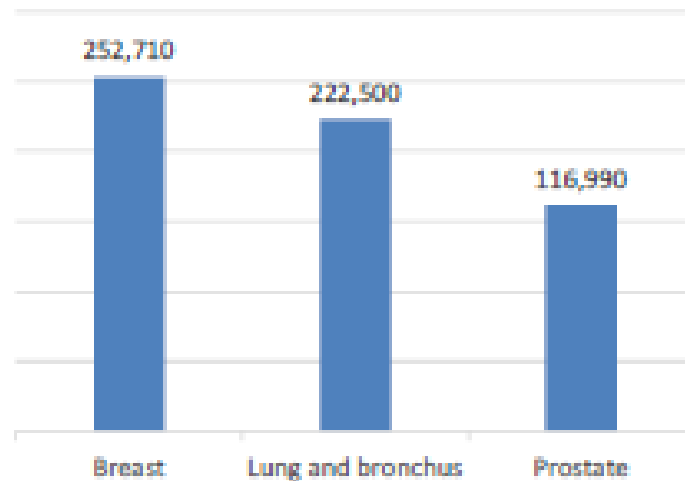
Disclosure belangen spreker	
(potentiële) Belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven¹	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld² ☐ Honorarium of andere (financiële) vergoeding³ ☐ Aandeelhouder⁴ ☐ Andere relatie, namelijk ...⁵	-Adviesraad: Boehringer Ingelheim, Vifor Pharma -Spreker: Pfizer

Longkanker in de VS

Statistics

Lung Cancer

- Top Three Tumor Types
 - 2017 estimated new cancer cases



2nd

Lung cancer is the second most prevalent tumor type in men and women

1st

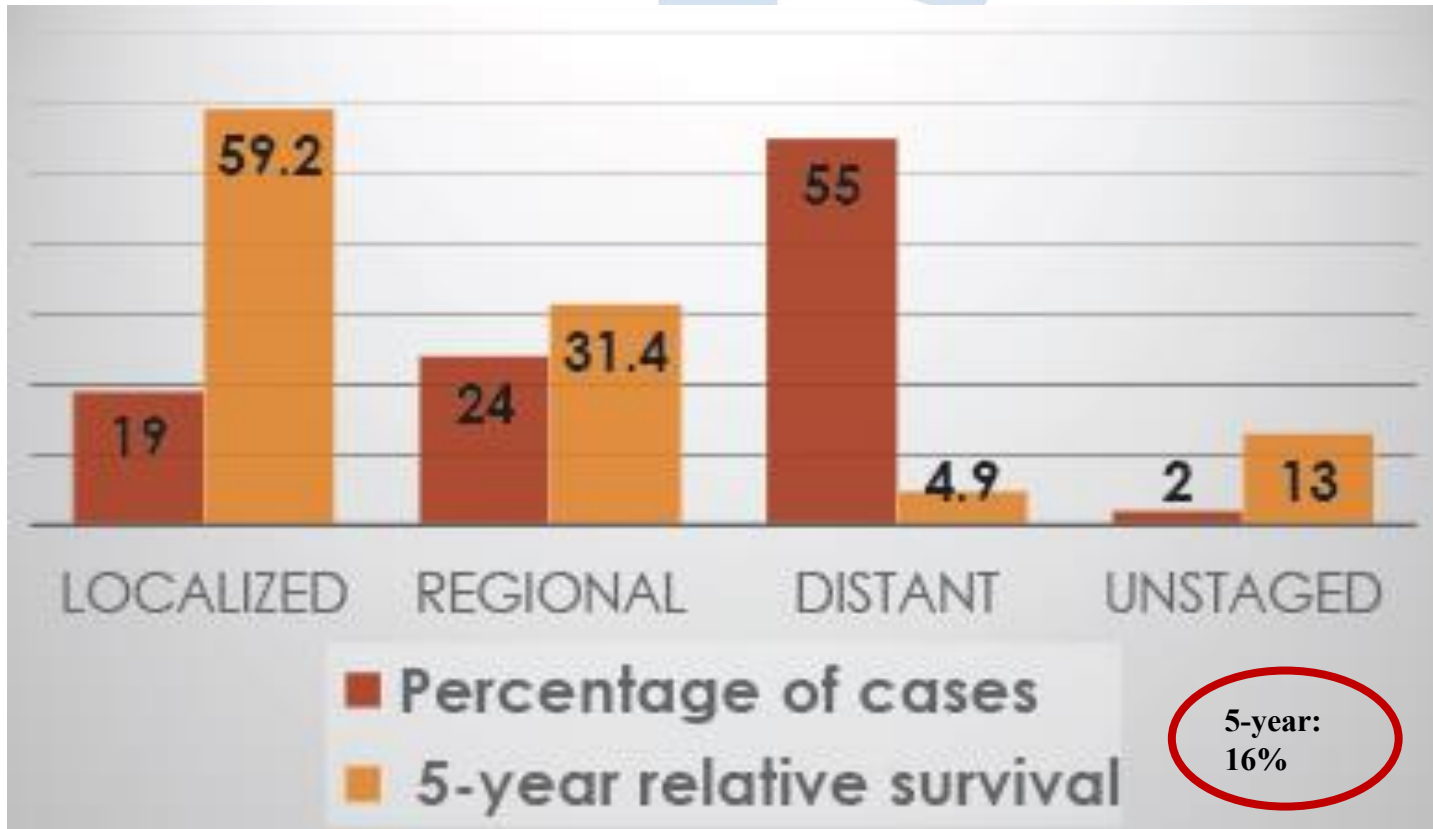
Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths

27%

Lung cancer accounts for 27% of total cancer-related deaths



5-year Survival vs Presenting Case Types





Longkanker in Nederland

Longkanker in cijfers



12.168
daarvan krijgen
longkanker (11%)

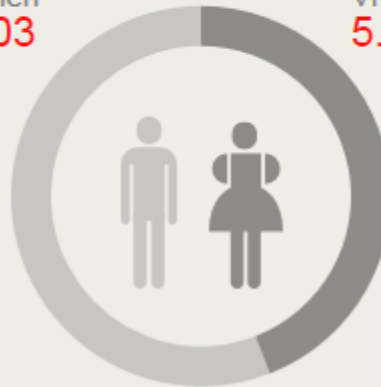
> bronvermelding

Maak je keuze

- ☒ man / vrouw
- ☐ leeftijd
- ☐ overlevingskans

Mannen
6.803

Vrouwen
5.365



- **4e**
meest voorkomende
kankersoort in Nederland
- **10.414**
mensen overlijden in een jaar



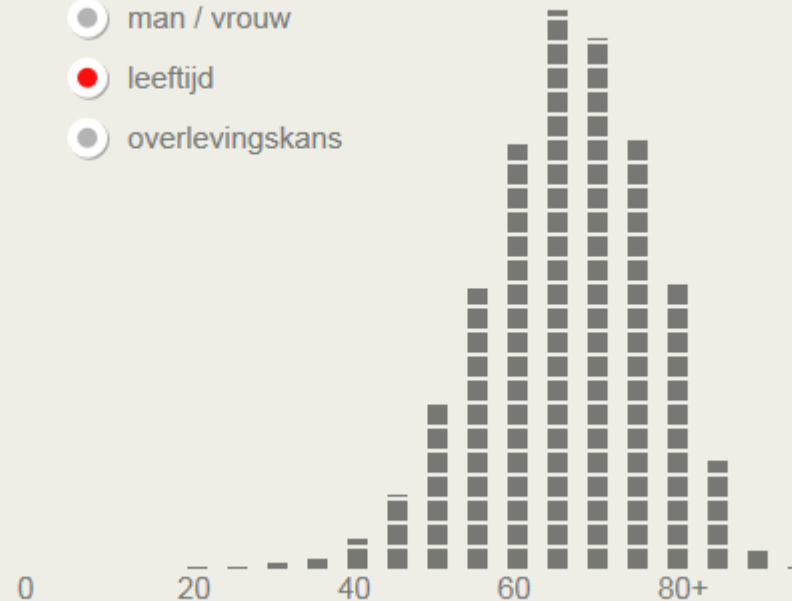
Longkanker in Nederland

Longkanker in cijfers



Maak je keuze ■ 100 mensen

- ☐ man / vrouw
- ☒ leeftijd
- ☐ overlevingskans



- **4e**
meest voorkomende
kankersoort in Nederland
- **10.414**
mensen overlijden in een jaar



Longkanker in Nederland

Longkanker in cijfers



12.168
daarvan krijgen
longkanker (11%)

> bronvermelding

Maak je keuze ■ 1%

- ☐ man / vrouw
- ☐ leeftijd
- ☒ overlevingskans

17% is 5 jaar na de diagnose nog in leven



Gebaseerd op cijfers uit periode 2008-2012

10% is 10 jaar na de diagnose nog in leven



Gebaseerd op cijfers uit periode 2004-2007



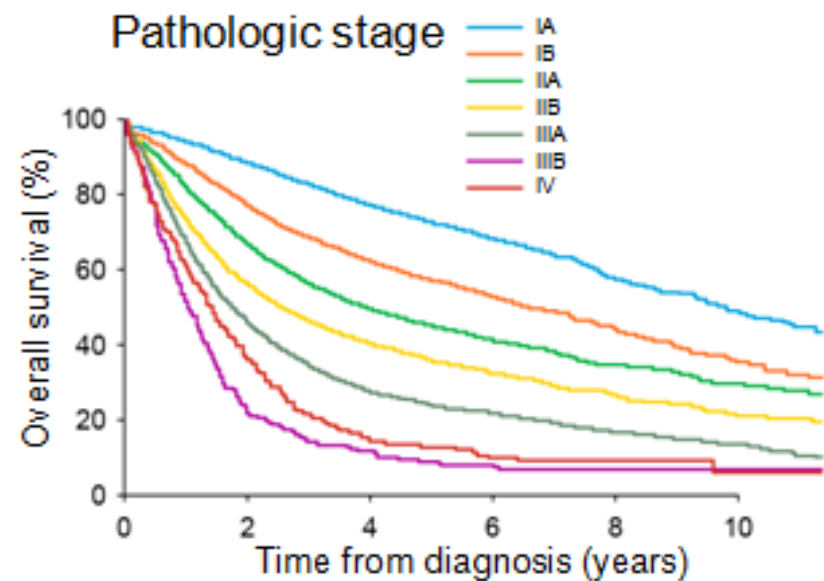
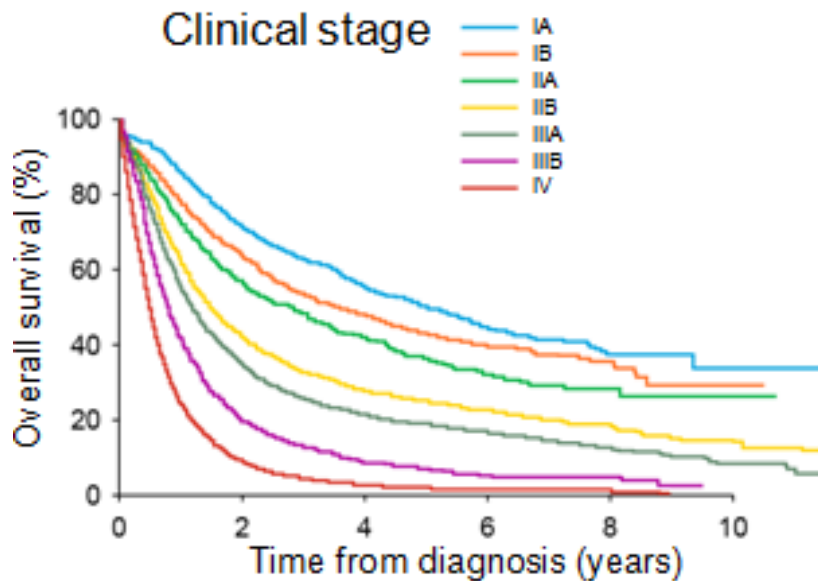
- **4e** meest voorkomende kankersoort in Nederland
- **10.414** mensen overlijden in een jaar



Overall survival is poor at all stages of lung cancer

- ♦ Early diagnosis and treatment is challenging
- ♦ Around 70–75% of patients with lung cancer present with locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis^{2,3}

Overall survival by clinical and pathologic stage I to IV^{1*}



*All lung cancer.

- Goldstraw P et al. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–714
- Molina JR et al. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–589
- Jemal A et al. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66



Verhoogd risico longkanker

Vermiidt het vermeidbare.



% Roken neemt af → incidentie longkanker neemt niet af → ‘ How can lungcancer screening change the statistics?’





Definitie screening

Screening is het testen van op het oog gezonde personen uit de algemene bevolking om hen te scheiden in een groep met een vergrote en een groep met een verlaagde kans op een bepaalde ziekte [voorstadium, risicofactor, erfelijke aanleg].



Verdere diagnostiek moet uitmaken of de ziekte inderdaad aanwezig is en behandeling nodig is.



Effecten en kosten van screening worden bepaald door test, diagnostiek en behandeling samen.





Doel screening

Opsporen van mensen met een bepaalde ziekte en daardoor effectiever te behandelen dan in de gebruikelijke curatieve zorg.

Dit houdt een belofte van gezondheidswinst in voor de deelnemers

Vroege diagnose kan prognose verbeteren door vroegtijdige start behandeling.





Doel screening

Het vroeg kunnen opsporen van ziekte betekent niet per definitie van gezondheidswinst.

Screening kan pas dan worden aangeboden als vaststaat dat de gunstige gezondheidseffecten aantoonbaar opwegen tegen de ongunstige gezondheidseffecten.

Vroege diagnose kan prognose verbeteren door vroegtijdige start behandeling.



Criteria voor verantwoorde screening

- Belangrijk gezondheidsprobleem
- Nut
- Betrouwbaar en valide instrument
- Respect voor autonomie
- Doelmatig

http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen/Achtergrondinformatie/Screening_de_theorie/Criteria_voor_verantwoorde_screening

Wilson en Jungner, Principles and practice of screening for disease 1968

Gevaar screening

- Vals negatieve resultaten
- Vals positieve resultaten
- Ontdekking dodelijk kanker zonder prognose te veranderen (length bias)
- Ontdekken van niet-dodelijke kankers (over diagnose)
 - Onnodige behandeling
 - Onnodig behandelgerelaeerde doden
 - Onnodig fysieke of psychische risico's





Historische Rontgen screening RCTs

Lung Cancer Screening Trial	Intervention	No. subjects	Cancer cases detected	Lung cancer mortality	Reference
Mayo Lung Project	Chest X-ray + sputum cytology q4 months X 6 years	4618	160	3.9	(Marcus, et al., 2000)
	vs. chest X-ray and sputum cytology annually	4593	39	3.6	
Johns Hopkins Lung Project	Chest X-ray and sputum cytology q4 months	5226	202	3.4	(Frost, et al., 1984)
	vs. chest X-ray annually	5161	206	3.8	
MSKCC Lung Cancer Screening Program	Chest X-ray and sputum cytology q4 months	4968	144	2.7	(Melamed, et al., 1984)
	vs. chest X-ray annually	5072	144	2.7	

Conclusies

Niveau I	Halfjaarlijkse screening met een thoraxfoto is niet nuttig om longkanker-mortaliteit te verminderen. <i>A1 Manser 2002²⁴; Marcus 2001²⁵; Bach 2003²⁶</i>
Niveau I	Screening met een thoraxfoto en cytologisch sputumonderzoek heeft geen meerwaarde ten opzichte van alleen een thoraxfoto. <i>A1 Manser 2002²⁴; Marcus 2001²⁵; Bach 2003²⁶</i>
Niveau I	Screening met een thoraxfoto en cytologisch sputumonderzoek elke 4-6 maanden heeft geen meerwaarde ten opzichte van dezelfde, maar minder frequente screening. <i>A1 Manser 2002²⁴; Bach 2003²⁶</i>
Niveau I	Met spiraal-CT zijn meer en vroegere longkankers op te sporen dan met thoraxfoto's. Of hiermee de longkankermortaliteit kan worden verminderd, is in onderzoek. <i>A1 Manser 2002²⁴</i> <i>B Kaneko 1996³⁵</i> <i>C Sone 1998³³; Henschke 1999³⁴; Diederich 2003³⁶</i>



May, 2004:

The USPSTF concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against screening asymptomatic persons for lung cancer with either low dose CT (LDCT), chest x-ray (CXR), sputum cytology, or a combination of these tests.

Grade: I (Insufficient Evidence)



National Lung Screening Trial (NLST)

LDCT vs. CXR: Benefit vs. Harm

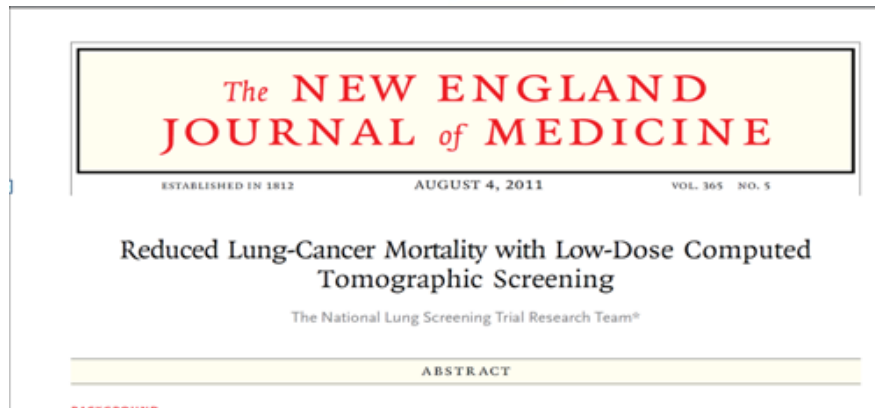
	Low-dose CT 26,722 people	Chest X-ray 26,732 people
BENEFIT: How did CT scans help compared to CXR, an ineffective screening test? 4 in 1,000 fewer died from lung cancer 5 in 1,000 fewer died from all causes	13 in 1,000 70 in 1,000	17 in 1,000 75 in 1,000
HARM: What problems did CT scans cause compared to CXR? 223 in 1,000 more had at least one false alarm 18 in 1,000 more had a false alarm leading to an invasive procedure, such as bronchoscopy, biopsy, or surgery 2 in 1,000 more had a major complication from invasive procedures	365 in 1,000 25 in 1,000 3 in 1,000	142 in 1,000 7 in 1,000 1 in 1,000



NLST finds Lung CT Screening leads to reductions in mortality

Study in Brief: National Lung Cancer Screening Trial

- 2011 study to assess effectiveness of low-dose lung CT screening in detecting lung cancer at an earlier stage
- 53,454 current and former smokers were randomly assigned to be screening once a year for three years with LDCT or chest x-ray
- Participants who received LDCT had a 20% lower risk of dying from lung cancer than those who received a standard chest x-ray
- All cause mortality was 6.7% lower in the CT arm



Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. (2011). N Engl J Med, 365(5), 395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873



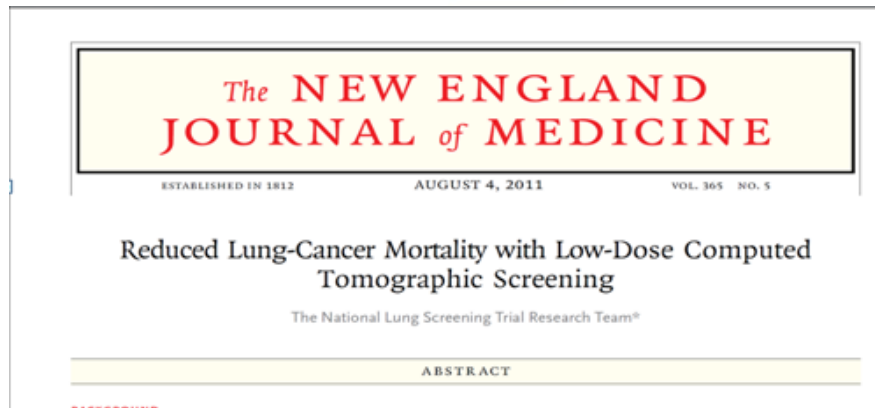
NLST finds Lung CT Screening leads to reductions in mortality

Study in Brief: National Lung Cancer Screening Trial

- 2011 study to assess effectiveness of low-dose lung CT screening in

FINDINGS: The low-dose CT arm showed 20% lower risk of dying from lung cancer than the CXR arm.

- Participants who received LDCT had a 20% lower risk of dying from lung cancer than those who received a standard chest x-ray
- All cause mortality was 6.7% lower in the CT arm



Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. (2011). N Engl J Med, 365(5), 395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873



Screening longkanker

New Guidelines from ACS, ACCP, ASCO, ATS

Evidence is sufficient to recommend screening **high risk** patients for lung cancer with low-dose computed tomography (CT) provided that certain conditions exist:

- Leeftijd 55 to 74 jaar
- Minimaal 30–pak-jaren gerookt
- Rookt of gestopt < afgelopen 15 jaar
- Discussie over de voordelen, beperkingen, risico's van screening en de wens van de patient om gescreend te worden
- Indien screening, moet screening en behandeling plaatsvinden in speciale expertise longkanker centra



NELSON onderzoek



Nederlands Longkanker Screenings Onderzoek:
2003

Doel:

- Leidt screening met LDCT bij **hoog risico patiënten** tot afname van longkanker mortaliteit van minimaal 25% vergeleken met een controle groep.
- Grootste RCT met LDCT screening in Europa
- Effect op kwaliteit van leven en SMR
- Kosteneffectiviteit van longkankerscreening





NELSON onderzoek



Nederlands Longkanker Screenings Onderzoek

- Nog steeds niet opgenomen in richtlijnen
- Onbeantwoorde vragen:
 - Definitie van hoog risico populatie
 - Op welk moment en met welk interval
 - Methode van interpretatie en meten (especially 2D versus 3D nodule)
 - Hoe met vals positieve uitslagen om te gaan
 - Kosteneffectiviteit in relatie tot andere preventieve strategieën zoals SMR





NELSON onderzoek



Nederlands Longkanker Screenings Onderzoek

Thorax

Online First published on March 20, 2017 as 10.1136/thorax-2016-200000
Methods 15 792 participants were randomised (1:1)

Conclusions Previous CT lung cancer screening results provides an opportunity for further risk stratifications of those who undergo lung cancer screening.

respectively, $p < 0.001$), and the lowest risk for detecting lung cancer in Round 4 (0.6% vs 1.6%, $p = 0.001$). 'Smoked pack-years' and 'screening history' significantly predicted the fourth round test result. The third round results implied that the risk for detecting lung cancer (after an interval of 2.5 years) was 0.6% for those with negative results compared with 3.7% of those with indeterminate results.

Preventie van..	Interventie..	Doelgroep...	Studie
Longkanker	Screening met lage dosis CT tomografie	Hoog risico personen	<i>Prenson et al., 2012</i>
Longkanker	screening met lage dosis CT tomografie	Niet genoemd in abstract	<i>Goulart et al., 2012</i>
Longkanker	CT-screening	Mensen van >50 jaar	<i>McMahon et al., 2011</i>



Samenvatting

- De meest effectieve manier om rook-gerelateerde doden te verminderen is ***stoppen met roken of nooit starten met roken***
- LDCT screening laat veel niet-gecalcificeerde noduli zien, waarvan het grootste deel **benigne** is
- Interventies voortkomend uit screening **verhogen** economische en medische **kosten** en verhogen de emotionele **last**
- Onduidelijk is of screening **de mortaliteit van longkanker doet verlagen**, de NLST study impliceert afname van mortaliteit voor hoge risico groepen
- Verpleegkundigen spelen een belangrijke rol in educatie en consulting voor individuele patiënten





Nurse Navigation (NN) of the Lung Cancer Screening Patient



- Doel: 2016 starten met longkankerscreening programma
- Team bestaande uit medewerkers van o.a longziekten, radioloog, ICT en oncologie werd gevormd.
- NN:
 - ontwikkelen workflows, protocollen, verbindend tussen teams en aandrijver van project ‘pushing the deadlines’
 - Ontwikkelen LDCT schema, plannen CT
 - Contact met patiënt: voorbereiding, uitslag, follow up
 - Communicatie met het team
- Educatie: door specialist aan teamleden
- ICT: ontwikkelen van standaard orders
- After go-live: bijsturen van ontbrekende orders



BaylorScott&White

HEALTH

BaylorScottandWhite.com



Criteria for High Risk Patients

Eligibility criteria

- Age 55 – 77 years (USPSTF recommends age 80)
- Asymptomatic (no signs or symptoms of lung cancer)
- Tobacco smoking history of at least 30 pack-years (one pack-year = smoking one pack per day for one year; 1 pack = 20 cigarettes)
- Current smoker or one who has quit smoking within the last 15 years





Counseling Session by NN



- Ensure understanding adherence to annual lung cancer LDCT screening
- Discuss the impact of any comorbidities
- SDM/ IC: What is their ability or willingness to undergo diagnosis and treatment if they have a positive scan?
- Discuss the importance of maintaining cigarette smoking abstinence if former smoker; or the importance of smoking cessation if current smoker
- Written order for lung cancer screening with LDCT





Criteria voor radiologie

- Board certification or board eligibility with the American Board of Radiology or equivalent organization
- Documented training in diagnostic radiology and radiation safety
- Involved with supervising or interpreting at least 300 chest CTs in the past 3 years
- Documented continuing medical education per American College of Radiology standards
- Perform screening at an **approved radiology imaging facility**



Criteria voor radiologie

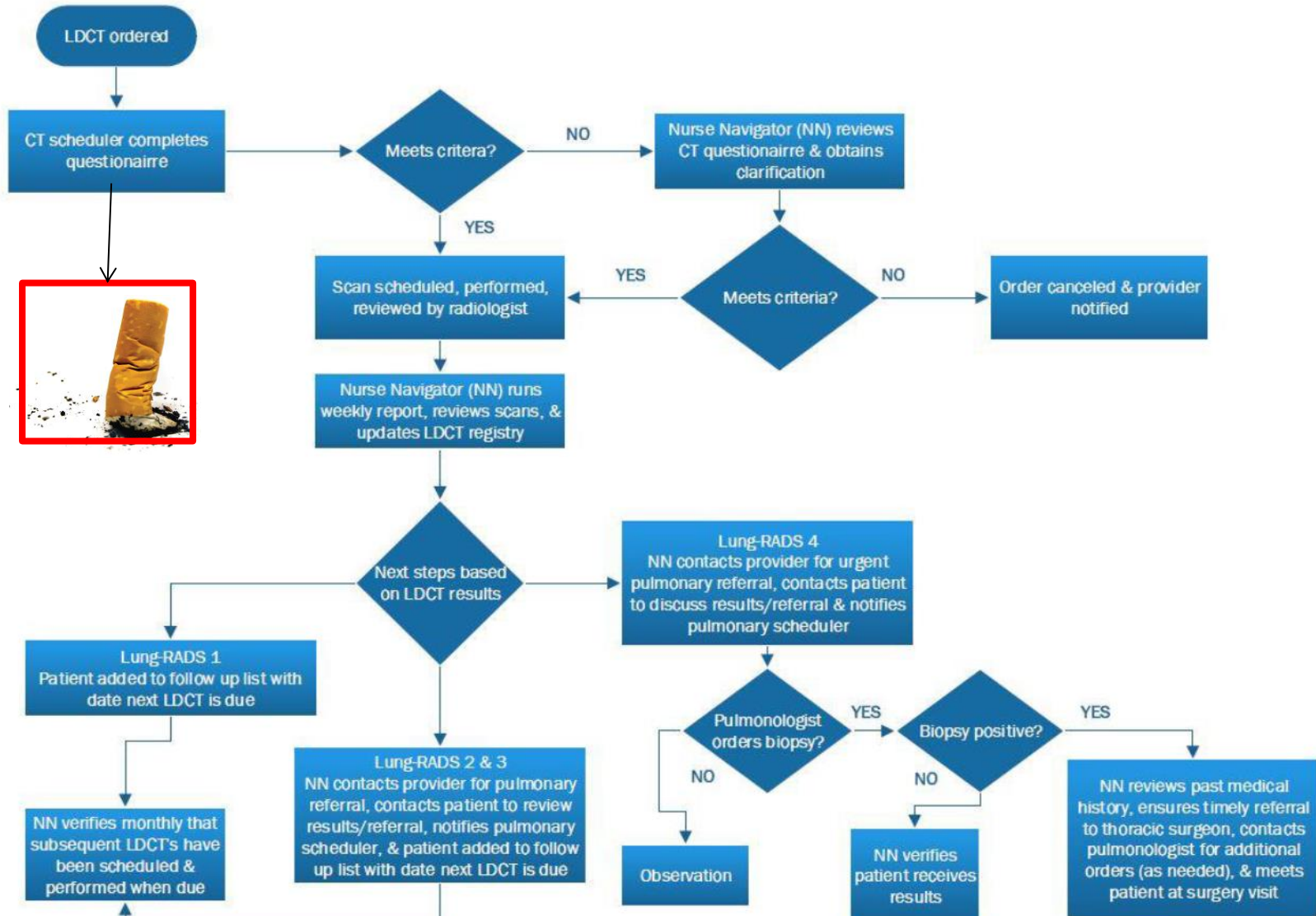
L-RADS

Lung Reporting and Data System
American College of Radiology (ACR)

Finding	L-RADS Score	Assessment	Recommendation
No nodules	L1	Negative	LCDT, 12 months
Solid or non-solid, <6mm	L2	Benign pulmonary findings	LCDT, 12 months
Nonsolid, 6-10mm	L3a	Probable benign pulmonary findings	LCDT, 6 months
Solid 6-8mm, or nonsolid, >10	L3b	Indeterminate	LCDT, 3 months
Solid, >8mm, or any solid endobronchial	L4	Potentially significant	PET/CT, Needle Biopsy



Lung Cancer Screening Algorithm



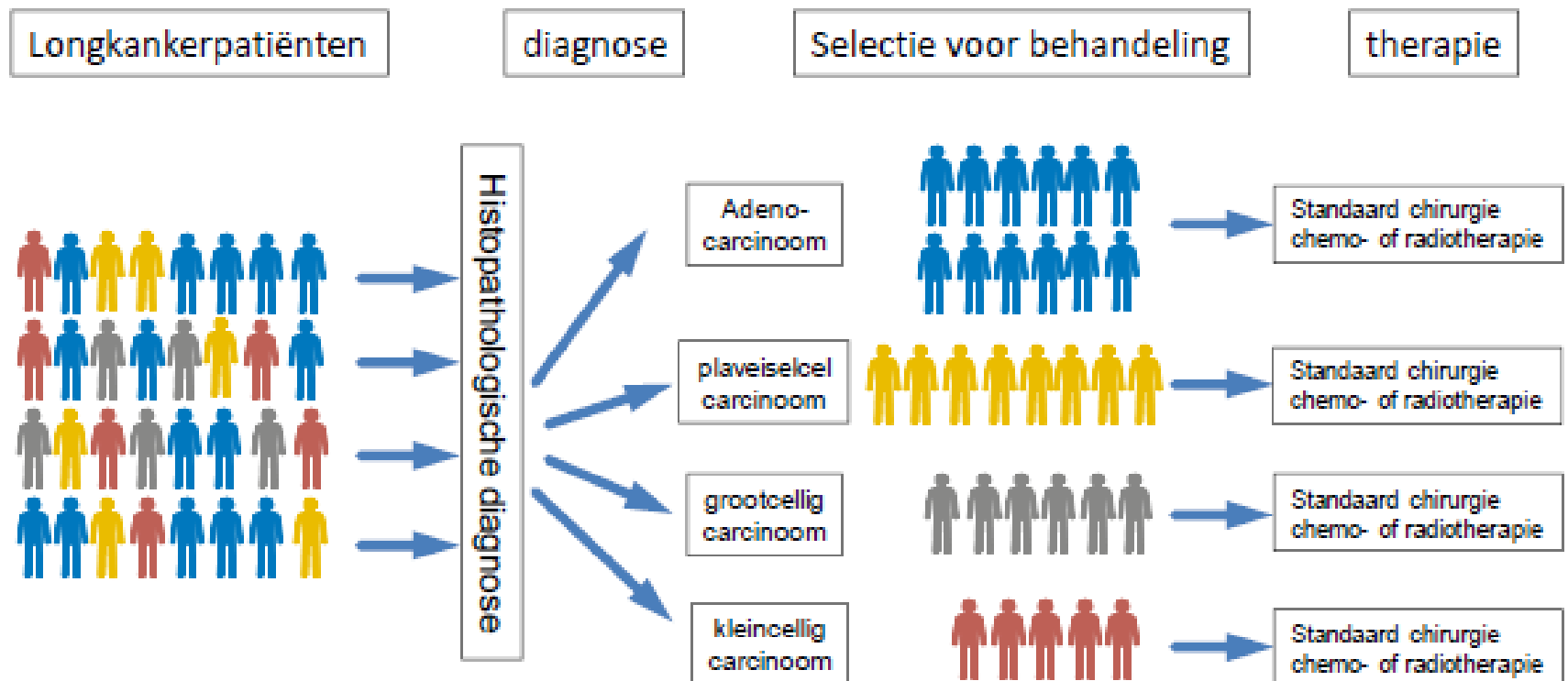


Results

- Program began July 18, 2016; 76 LDCTs ordered.
 - Sixteen patients did not qualify, 9 needed additional order clarification, and 20 needed smoking history clarification.
 - To date, 60 patients screened and 44 patients have received referrals to the pulmonary department.
 - Two referred patients received a biopsy diagnostic of lung cancer.
 - The NN was able to obtain orders for necessary diagnostic work-up prior to each patient seeing thoracic surgery.
 - One immediately scheduled for definitive surgery
 - One non-surgical and referred to Radiation Oncology
-

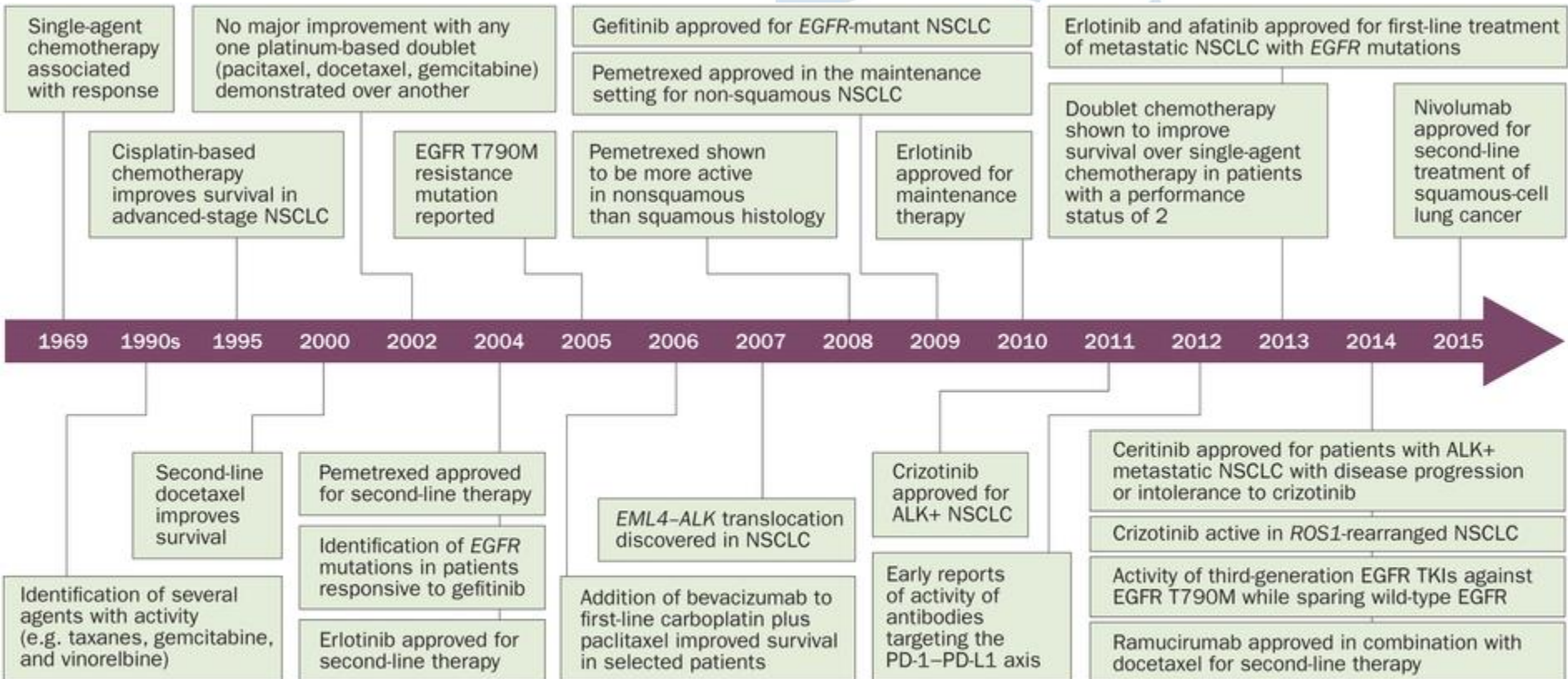


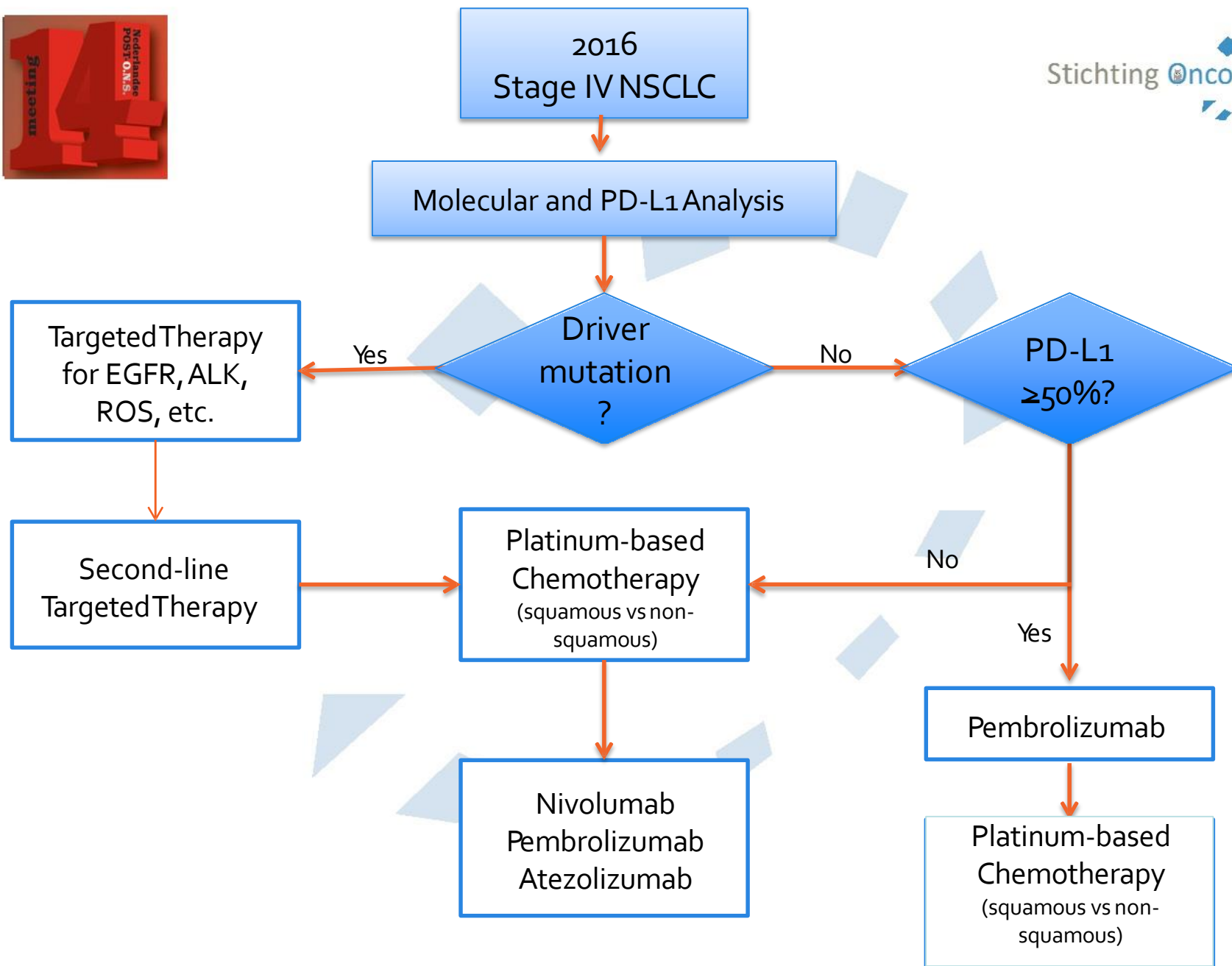
Klassieke pathologie: behandelkeuze op basis van histologie

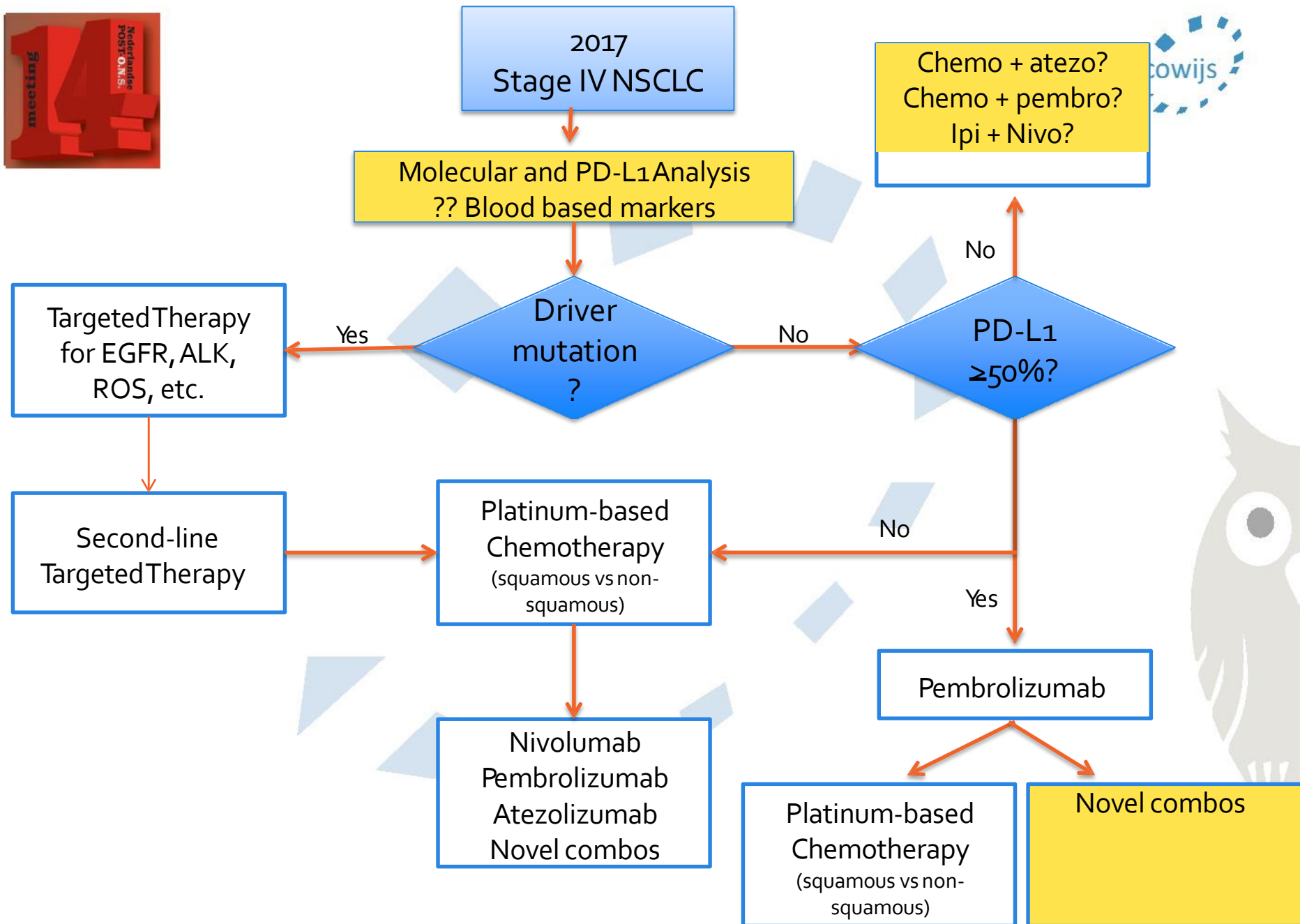




Timeline treatment lungcancer









Osimertinib in AURA-3 trial bij T790M-mutatie



ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer

Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D., Marina C. Garassino, M.D., Hye R. Kim, M.D., Ph.D., Suresh S. Ramalingam, M.B., B.S., Frances A. Shepherd, M.D., Yong He, M.D., Hiroaki Akamatsu, M.D., Willemijn S.M.E. Theelen, M.D., Chee K. Lee, M.B., B.S., Ph.D., Martin Sebastian, M.D., Alison Templeton, Ph.D., Helen Mann, M.Sc., Marcelo Marotti, M.D., Ph.D., Serban Ghiorghiu, M.D., and Vassiliki A. Papadimitrakopoulou, M.D., for the AURA3 Investigators*

N Engl J Med 2017; 376:629-640 | [February 16, 2017](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1612674



Osimertinib in AURA-3 trial T790M-mutatie

-Open label fase 3
- 400 patiënten
Na 1^e lijn EGFR

Osimertinib

PFS: 10.1 maand
PFS intercranieel:
8,5 maand

ORR: 71%

DCR: 93%

Gr $\geq$ 3: 23%

Pemetrexed-
cisplatin 3wkn/6
cycli

PFS: 4.4 maand
PFS intracranieel:
4.2 maand

ORR 31%

DCR: 74%

Gr $\geq$ 3: 47%



Icotinib in BRAIN-studie: fase III



 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Efficacy and safety of icotinib in patients with brain metastases from lung adenocarcinoma

This article was published in the following Dove Press journal:
OncoTargets and Therapy
17 May 2016





Icotinib in BRAIN-studie: fase III

Standaard behandeling
CHT+RADIOTHERAPIE:

PFS: 4-6 maanden

DCR: 52%

Icotinib

PFS intercranieel:
10 maand

PFS: 6.8 maand

ORR: 71%

DCR: 93%

Whole brain radiotherapy met
chemotherapie

PFS intercranieel:
4,8 maand

PFS: 3.4 maand

ORR 31%

DCR: 74%

CH



ALK-mutatie

Bij 3-5%

- 1^e lijn: crizotinib: RR 75%
 - 2^e lijn: ceritinib, alectinib
 - in ontwikkeling als 2^e lijn
 - Lorlatinib, brigatinib, ensartinib, entrectinib
- Lorlatinib fase 1 werkzaam bij ROS-1 en ALK positieve tumor.
- Alectinib (Alencensa):
 - selectieve en CNS actieve ALK remmer
 - Indicatie: ALK positieve NSCLC patiënten die eerder behandeld zijn met crizotinib
 - > 50% respons (ORR 52%) met een mediane duur van 15.2 maanden en een mPFS tot 8,9 maanden
 - 8-10 patiënten met meetbare hersenmetastasen profiteren van een behandeling met alectinib (DCR=90%)
 - Overwegend graad 1 en 2 bijwerkingen



Ceritinib in ASCEND4- studie vs chemotherapie

First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study

Jean-Charles Soria, Daniel SW Tan, Rita Chiari, Yi-Long Wu, Luis Paz-Ares, Juergen Wolf, Sarayut L Geater, Sergey Orlov, Diego Cortinovis, Chong-Jen Yu, Maximillian Hochmair, Alexis B Cortot, Chun-Ming Tsai, Denis Moro-Sibilot, Rosario G Campelo, Tracey McCulloch, Paramita Sen, Margaret Dugan, Serafino Pantano, Fabrice Branle, Cristian Massacesi, Gilberto de Castro Jr

Lancet 2017; 389: 917–29

Published Online

January 23, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)

[S0140-6736\(17\)30123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)



Immunotherapie

BIRCH-studie atezolizumab

OAK-studie naar atezolizumab

- Open label Fase III
- 2^e lijn

Atezolizumab
[PDL1 remmer]

Docetaxel

Subroep analyse:

- Geen verschil in histologie
- Geen verschil in rokers-niet rokers
- Hoge PDL1 expressie geeft betere respons
- Ook zonder PDL1 expressie is atezolizumab beter dan docetaxel
- Geen verschil in EGFR positief tumoren (4% slechter in immunogroep, niet bij hoge expressie)
- CZS metastasen : langer voordat ze ontstaan bij atezolizumab, evenveel voorkomend

OS: 13.8% maand

OS: 9.6% maand



Immunotherapie

KEYNOTE-024

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D., for the KEYNOTE-024 Investigators*

N Engl J Med 2016; 375:1823-1833 | November 10, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1606774





Immunotherapie

Begin 2017 is pembrolizumab geregistreerd voor de eerstelijsbehandeling van lokaalgevoorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met PDL1 expressie op minimaal 50% van de tumorcellen.

NSCLC

PDL1 expressie $\geq 50\%$

Fase 3 studie

1^e lijn

UITZONDERING: EGFR EN ALK

30.2 % van de
gescreende patiënten
had PDL1 expressie

Pembrolizumab

PFS: 10.3 maand

OS: 6 maanden:
80.2%

chemotherapie

PFS: 6 maand

OS: 6 maanden:
72.4%



Immunotherapie

KEYNOTE-010

[Lancet](#). 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.

[Herbst RS¹](#), [Baas P²](#), [Kim DW³](#), [Felip E⁴](#), [Pérez-Gracia JL⁵](#), [Han JY⁶](#), [Molina J⁷](#), [Kim JH⁸](#), [Arvis CD⁹](#), [Ahn MJ¹⁰](#), [Majem M¹¹](#), [Fidler MJ¹²](#), [de Castro G Jr¹³](#), [Garrido M¹⁴](#), [Lubiniecki GM¹⁵](#), [Shentu Y¹⁵](#), [Im E¹⁵](#), [Dolled-Filhart M¹⁵](#), [Garon EB¹⁶](#).

Author information

	Pembro 2 mg/kg N=344	Pembro 10 mg/kg N=346	Docetaxel N=343
OS, median mo	10.5	13.4	8.6

- 2^e lijn studie
- Dosis 2 mg/kg voordeel bij patienten met PDL1 $\geq$ 50% ten opzichte van docetaxel.
- Na 2 jaar pembro stop: respons houdt aan, eindpunt nog niet bereikt.



Immunotherapie

Checkmate-012



Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study

Matthew D Hellmann, Naiyer A Rizvi, Jonathan W Goldman, Scott N Gettinger, Hossein Borghaei, Julie R Brahmer, Neal E Ready, David E Gerber, Laura Q Chow, Rosalyn A Juergens, Frances A Shepherd, Scott A Laurie, William J Geese, Shruti Agrawal, Tina C Young, Xuemei Li, Scott J Antonia

Lancet Oncol 2017; 18: 31-41

Published Online

December 5, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6)

[S1470-2045\(16\)30624-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6)

- Fase 1
- 1^e lijn behandeling (PD)-1 remmer vergeleken met CLA4 remmer
- PFS: 3.6 m bij nivolumab naar 8 m combinatietherapie (respons bij hoge PDL1 expressie hoger)
- Tox: stijging gr ≥ 3 van 19% naar 31-42%



Huidige plaats van Antiangiogenics in NSCLC in combinatie met platina-based chemotherapie

Bevacizumab¹	Monoclonal antibody	Binds VEGF	Approved for use in first-line treatment of nonsquamous NSCLC in combination with platinum-based chemotherapy [paclitaxel-carboplatin]
Nintedanib²	Small-molecule TKI	Inhibits all VEGFR subtypes, FGF1, 2, and 3 receptors, and PDGF α and β receptors	Approved by the EMA for use in combination with docetaxel after first-line chemotherapy in NSCLC of adenocarcinoma histology only
Ramucirumab³	Monoclonal antibody	Blocks binding of VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D to VEGFR-2	Approved by the FDA and EMA for use in combination with docetaxel in NSCLC patients who progress on or after platinum-based chemotherapy

1. Roche Pharma. Avastin® (bevacizumab) summary of product characteristics. May 2015
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® (nintedanib) summary of product characteristics. March 2015
3. Eli Lilly and Company. Cyramza® (ramucirumab) prescribing information. April 2015



Kleincellig longcarcinoom

- Slechte prognose
- 33%: Stadium I-III → OS 20-40%
- 67%: stadium IV → OS 5%
- Gerelateerd aan roken
- Hoge mutatielast → immunotherapie???
 - Studie met pembro bij voorbehandeld met chemotherapie hoopgevend → ORR 39%





Studies

- Nivolumab [PD1 remmer]
- Atezolizumab [PDL1 remmer]
- Pembrolizumab [PD1 remmer]
- Durvalumab [PDL1 remmer;nvalt 24]
- Avelumab [PDL1 remmer]

NVALT studies

- C-MET inhibitor
- BRAF
- ALK
- FGFR1 positief fish [nvalt 15]
- Trastuzumab-paccli, TT

Veiligheidsprofiel

PD1 remmer iets meer immuungerelateerde bijwerkingen dan PDL1 remmer
(vermoeidheid en hyperthyreoidie)





Waar gaan we mee verder

- Nieuwe middelen zijn veelbelovend, maar het ontbreekt nog aan biomarkers
- Duur van behandelen niet bekend
- Kosteneffectiviteitsstudies ontbreken
- Targeted therapy blijft superior boven checkpoint inhibitors voor bv EGFR, mogelijk ALK & ROS1
- Weinig bekend over verschillen tussen de middelen

