



Hot Topics 2017

Jan Ouwerkerk

Research Coördinator Oncologie

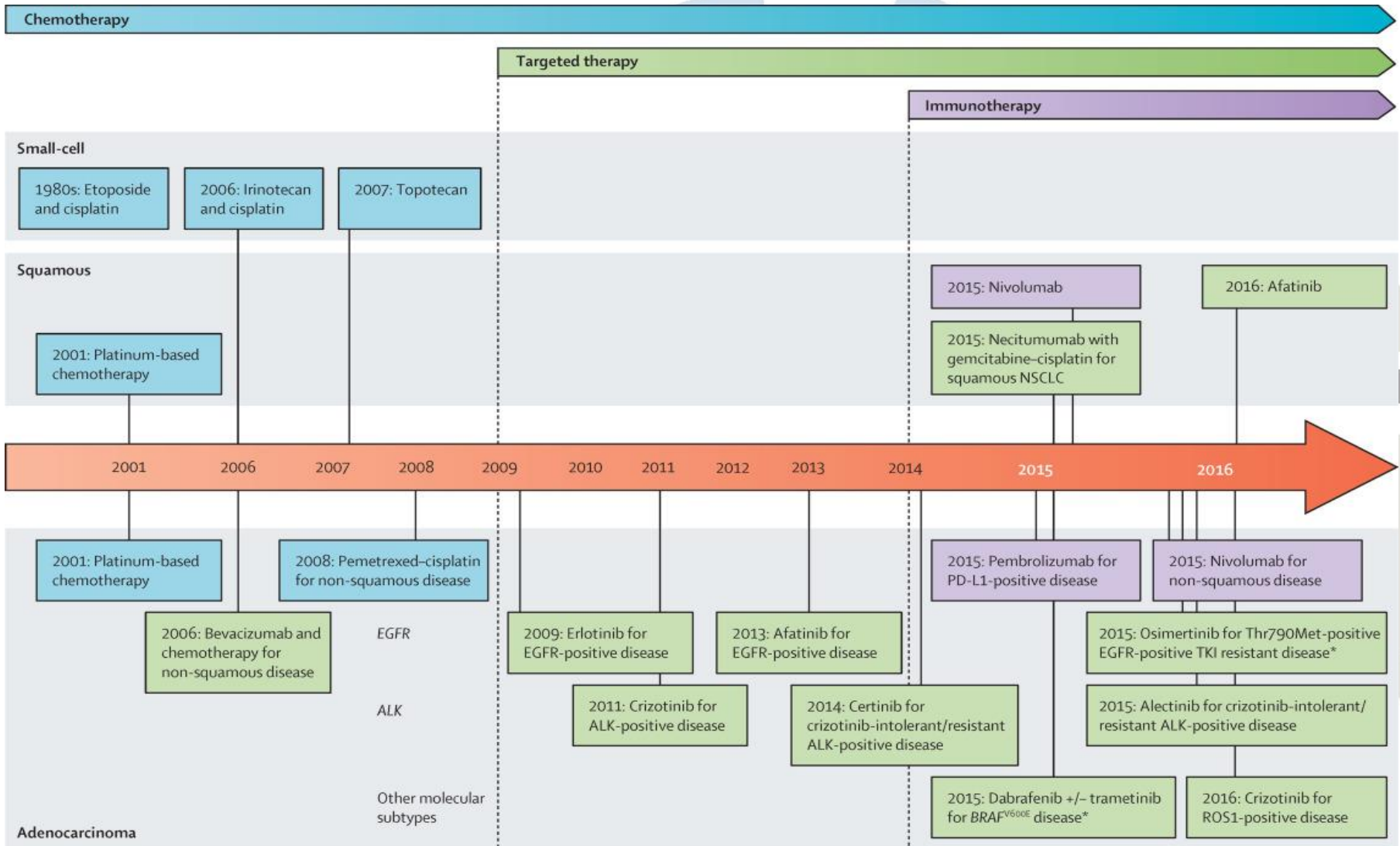
Leids Universitair Medisch Centrum



MAY 4-7, 2017
DENVER, CO - COLORADO CONVENTION CENTER

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

Geschiedenis





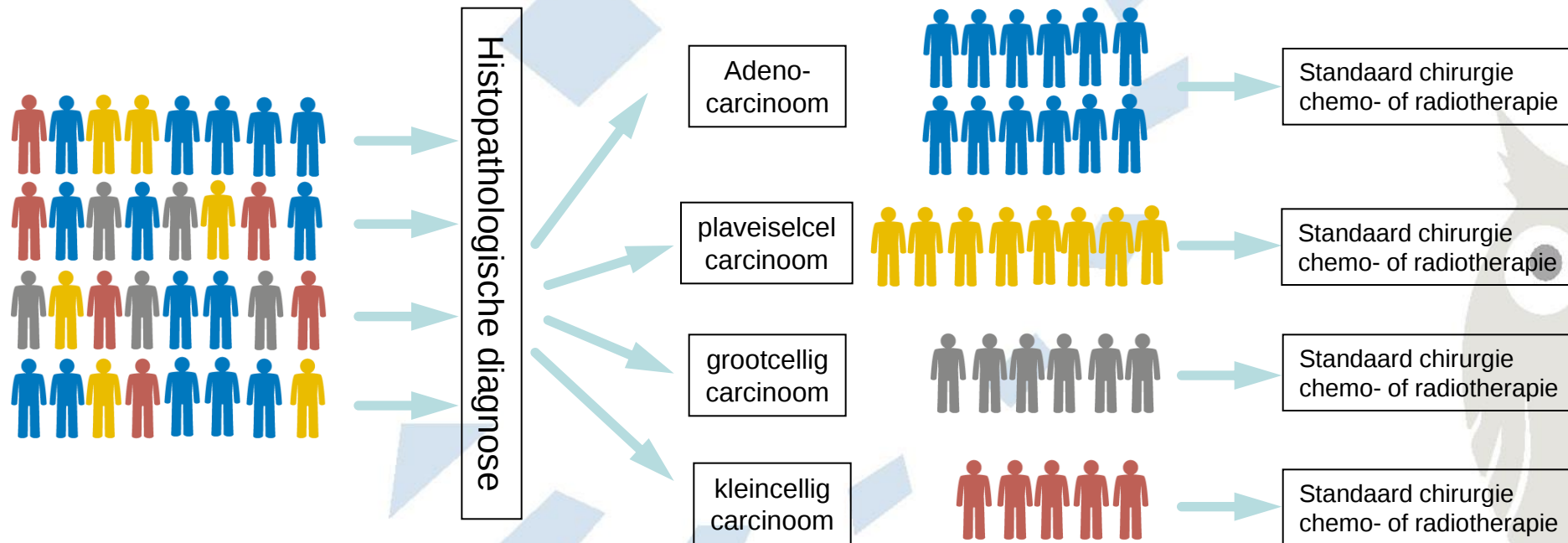
Klassieke pathologie: behandelkeuze op basis van histologie

kankerpatiënten

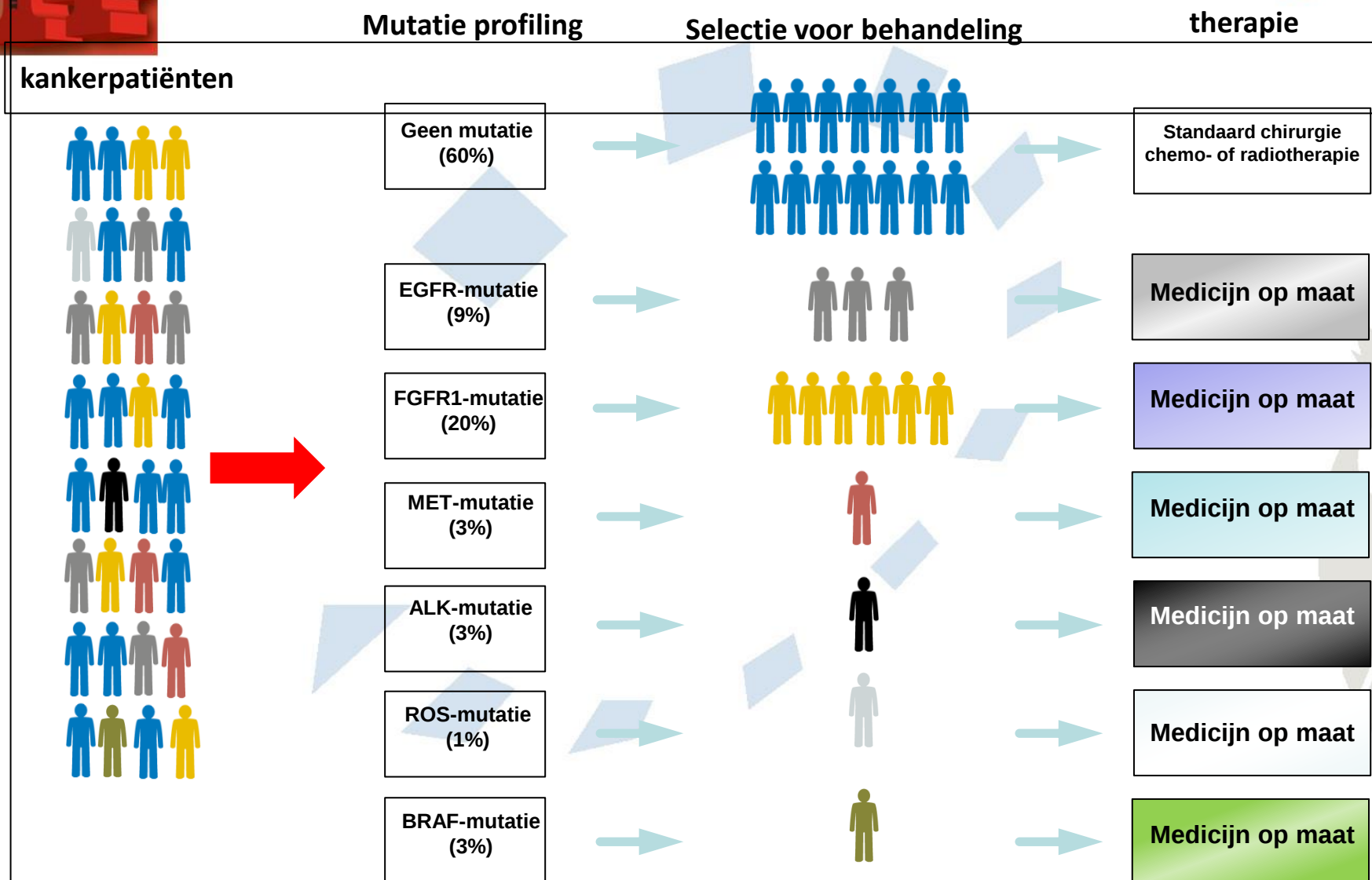
diagnose

Selectie voor behandeling

therapie

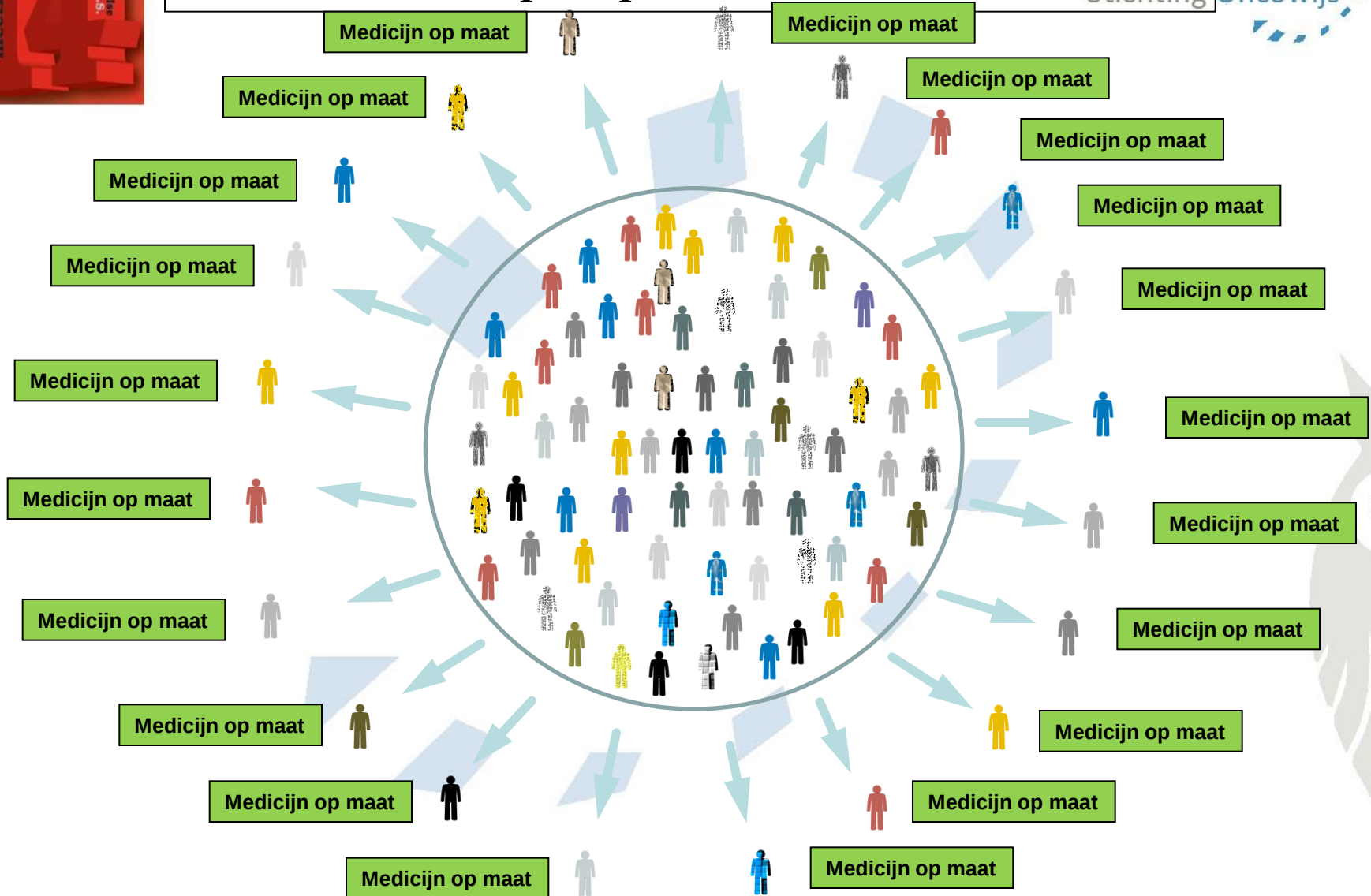


Therapie op maat (2017)





Moleculaire Pathologie > tumor mutatie profiel > individuele therapie op maat 2017/2018



 Elke kleur = andere mutatie en ander medicijn op maat

 Elke pijl = moleculaire test

THE EXPANDING SCOPE OF CANCER IMMUNOTHERAPEUTICS

AS OF SEPTEMBER 14, 2016, THE FOLLOWING CHECKPOINT INHIBITORS WERE:

FDA approved

Head and neck cancer:
pembrolizumab (Keytruda)

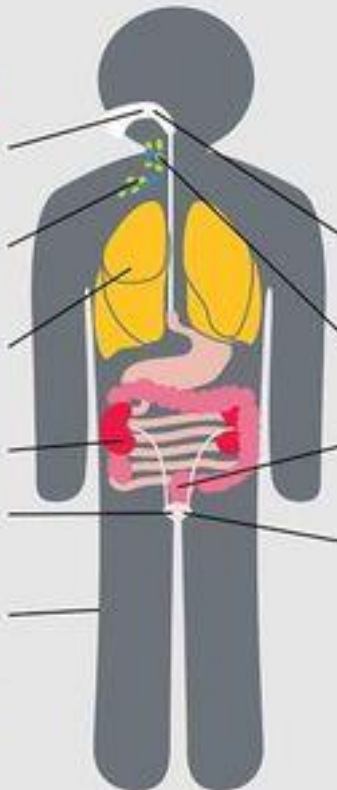
Hodgkin lymphoma:
nivolumab (Opdivo)

Lung cancer: nivolumab (Opdivo)
and pembrolizumab (Keytruda)

Kidney cancer: nivolumab (Opdivo)

Bladder cancer:
atezolizumab (Tecentriq)

Melanoma: ipilimumab (Yervoy),
nivolumab (Opdivo), pembrolizumab
(Keytruda), and combination of
ipilimumab and nivolumab



Not FDA approved but granted breakthrough designation

Head and neck cancer:
nivolumab (Opdivo)

Hodgkin lymphoma:
pembrolizumab (Keytruda)

Colorectal cancer:
pembrolizumab (Keytruda)

Bladder cancer: nivolumab (Opdivo)





New Kids on the block

FDA APPROVED FOR USE WITH ANY AI
The only CDK4/6 inhibitor approved based on a first-line, phase III study that met its primary end point early

NEW
 **KISQALI®** is **HERE**
ribociclib

 **CABOMETYX™**
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

 **Akynzeo®**
netupitant 300 mg/
palonosetron 0.5 mg capsule

 **TECENTRIQ®**
atezolizumab INJECTION FOR
INTRAVENOUS USE 1200 mg

 **Lartruvo™**
(OLARATUMAB)
Injection 10 mg/mL

Swish



PD-L1
Programmed death
ligand-1
Atezolizumab



TECENTRIQ[®]
atezolizumab INJECTION FOR
INTRAVENOUS USE 1200 mg

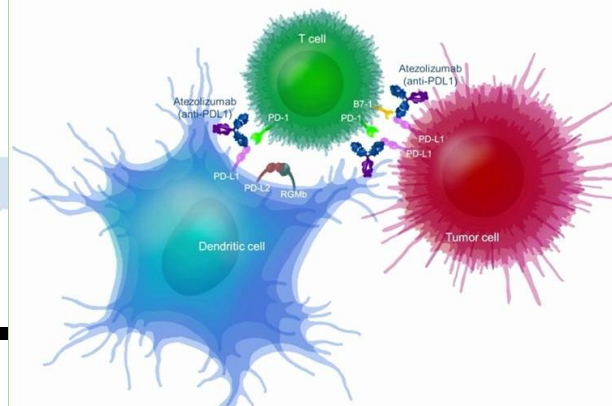




Atezolizumab/Tecentriq®

- Atezolizumab (anti-PD1) is een kanker immunotherapie die is ontworpen om het immuunsysteem van het eigen lichaam (opnieuw) te laten werken
- Het is een monoklonaal antilichaam dat is ontworpen om te binden met geprogrammeerd dood-ligand-1 (PD-L1)
- PD-L1 is een eiwit dat een rol speelt om te voorkomen dat het immuunsysteem van het lichaam kanker zal bestrijden
- Door Atezolizumab te laten binden aan PD-L, kan het stopteken verwijderd worden en hierdoor kan het de immunrespons van het lichaam activeren om kanker te bestrijden

Atezolizumab: An Anti-PDL1 Antibody

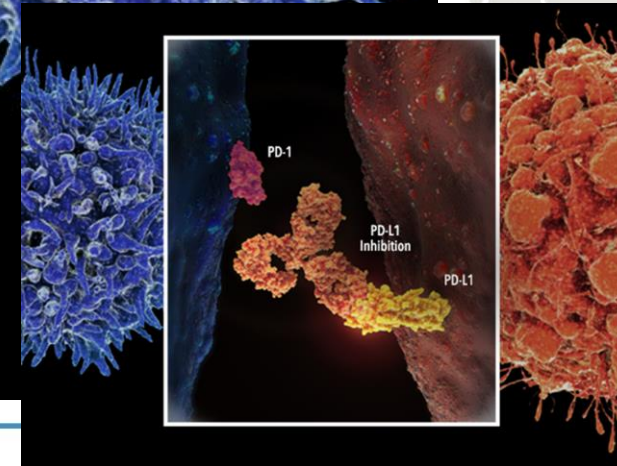
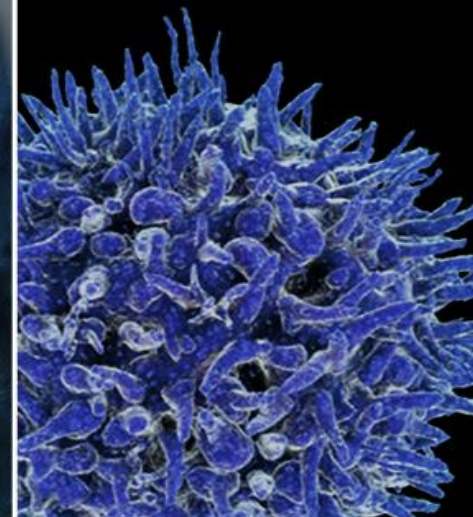
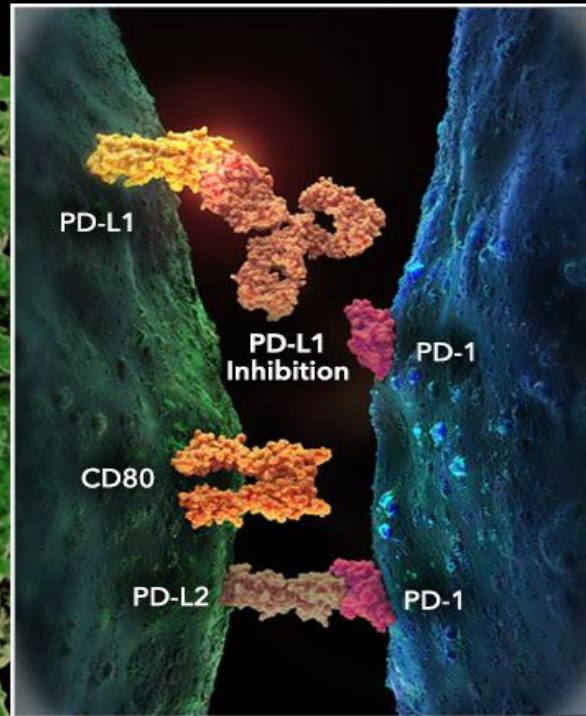
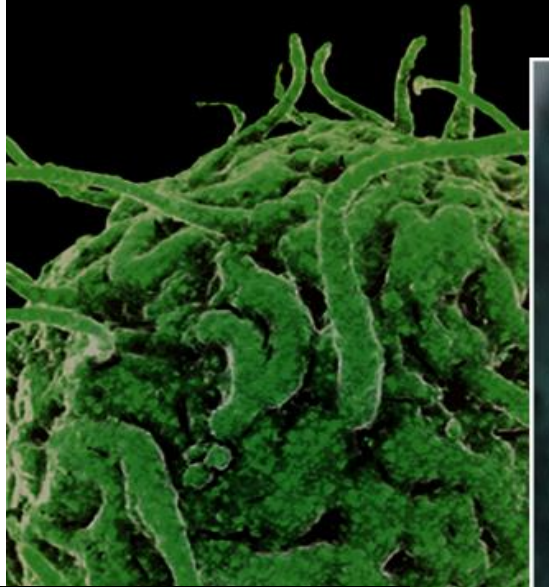


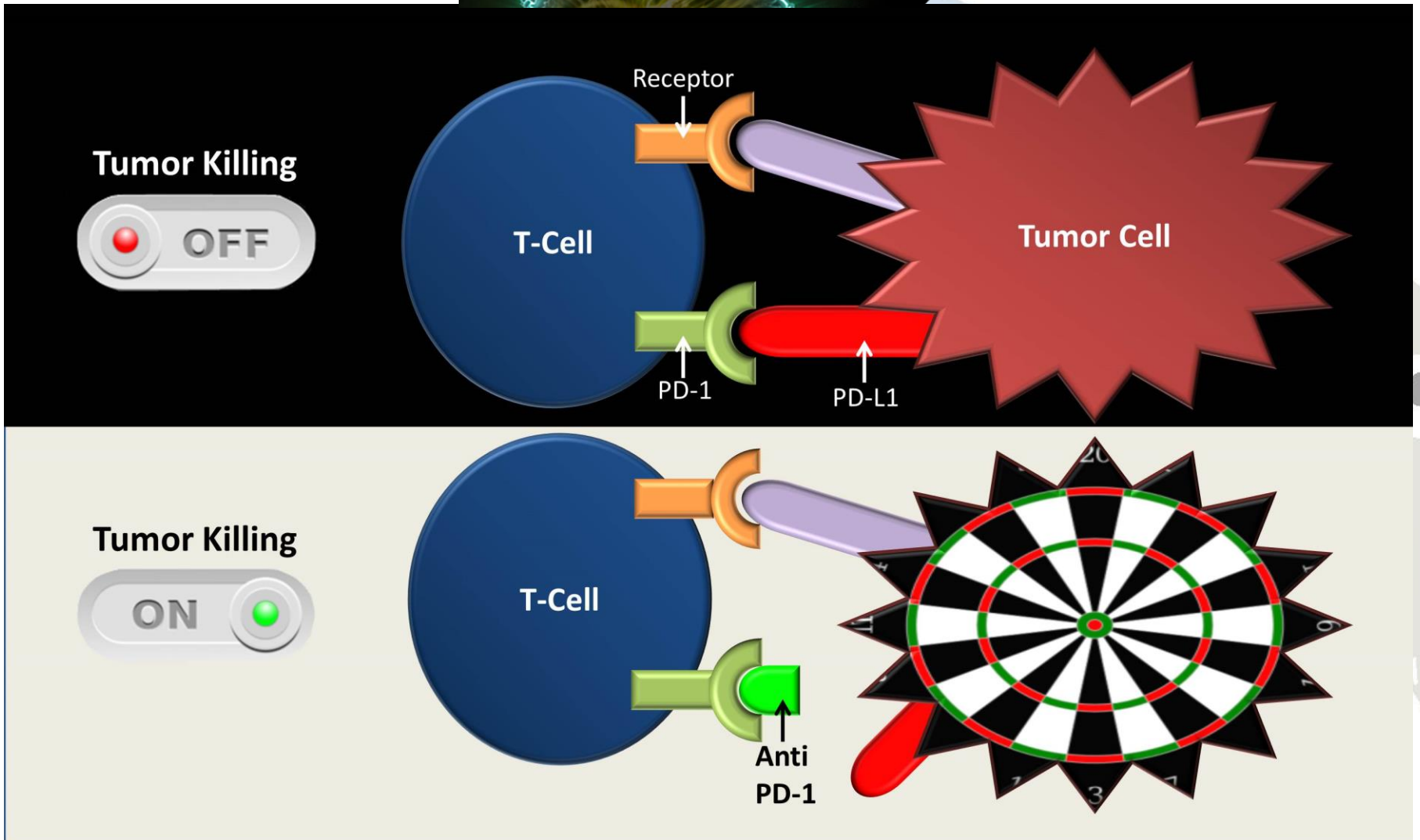
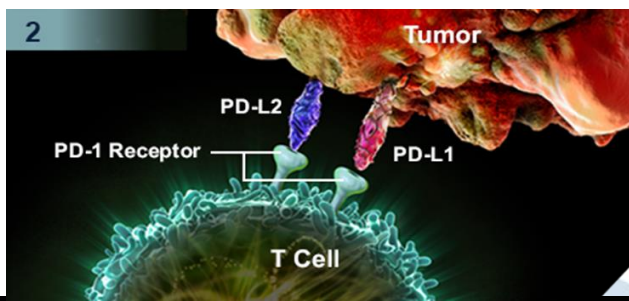
- Atezolizumab is a humanized engineered mAb that inhibits binding of PD-L1 to its receptors PD-1 and B7.1
- This inhibition can enhance T-cell priming and restore anti-tumor T-cell activity
- Atezolizumab has demonstrated activity in several tumor types including lung cancer, metastatic urothelial carcinoma, and renal cell carcinoma¹⁻⁴
- Response to PD-L1/PD-1 targeting agents in mismatch-repair proficient CRC (ie MSS) has been lower than seen in other indications⁵

1. Herbst et al. *Nature* 2014. 2. Fehrenbacher et al. *Lancet* 2016. 3. Rosenberg et al. *Lancet* 2016. 4. McDermott et al. *J Clin Oncol* 2016. 5. Le et al. *N Engl J Med* 2015.

Antigen Presenting Cell

T Cell





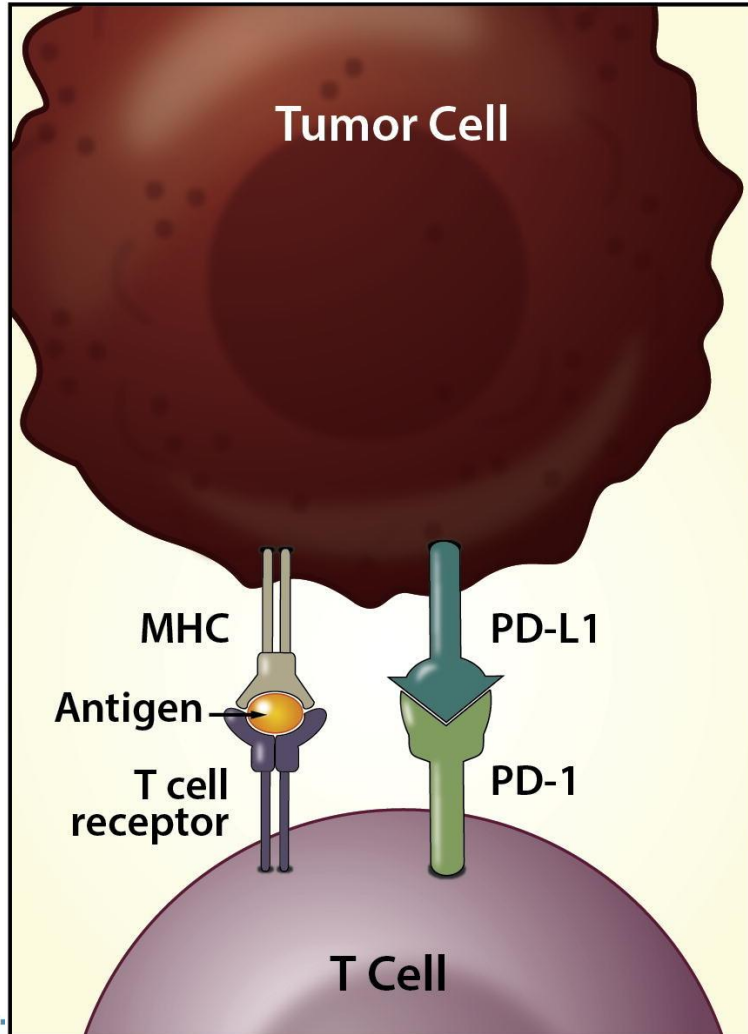


Atezolizumab/Tecentriq®

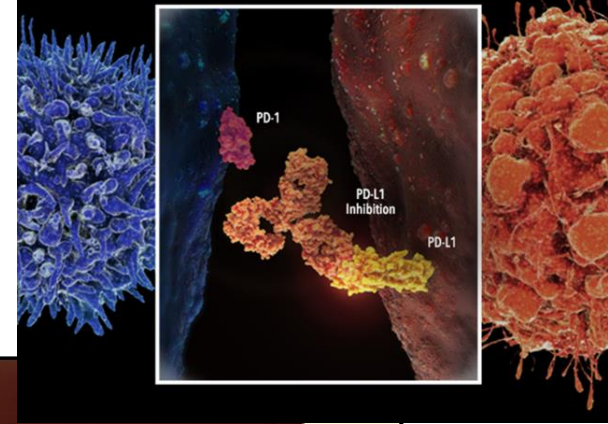
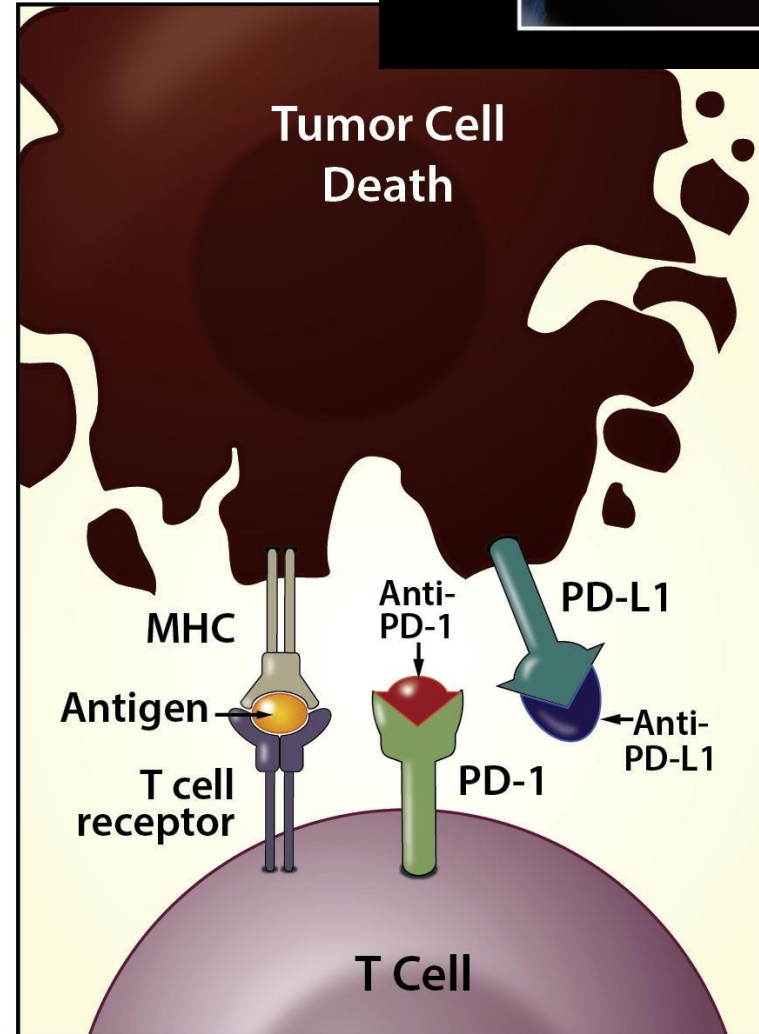


- Atezolizumab is een kanker immunotherapie die ontworpen is om het immuunsysteem van het eigen lichaam (opnieuw) te laten werken
- Het is een monoklonaal antilichaam dat is ontworpen om te binden met geprogrammeerd dood-ligand-1 (PD-L1)
- PD-L1 is een eiwit dat een rol speelt om te voorkomen dat het immuunsysteem van het lichaam kanker zal bestrijden
- Door Atezolizumab te laten binden aan PD-L, kan het stopteken verwijderd worden en hierdoor kan het de immunrespons van het lichaam activeren om kanker te bestrijden
- Atezolizumab is een gemanipuleerd mAb die de PD-L1/PD1 en PD-L1/B7 interacties remt om anti-tumor T-cel activiteit te herstellen en T-cel priming te verbeteren
- Atezolizumab is de eerste en enige goedgekeurde anti-PDL1 therapie voor mensen met specifieke soorten zoals, urotheel cel kanker (waaronder blaaskanker) en het niet-kleincellig longkanker

A



B





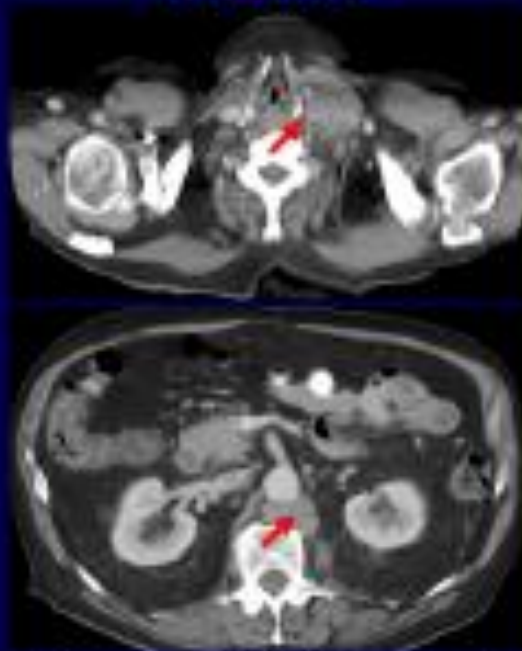
Effectiviteit Atezolizumab bij uitgebreid blaaskanker

Outcome	All Patients (ITT) N = 310	Any PD-L1 Expression N = 207	Medium and High PD-L1 Expression N=100
ORR, %	15 (p=0.0058)	18 (p=0.0004)	26 (p<0.0001)
CR, %	5	6	11
OS (months)	7.9	8.8	11.4
OS (12 months), %	36	39	48

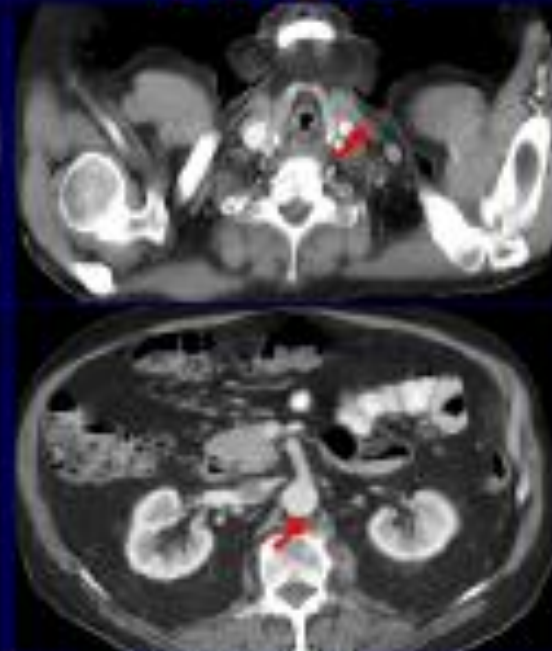


Atezolizumab: Response in Pt With UBC

Baseline



Post Cycle 6



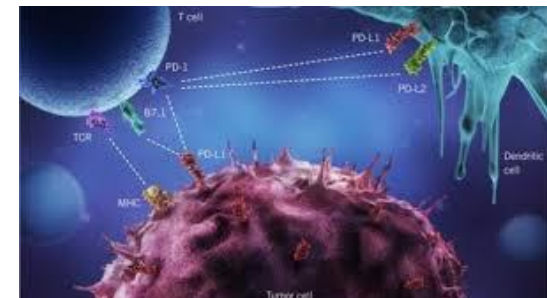
- 80-yr-old male with TCC of the bladder; PD-L1 IHC positive
- Received prior BCG, cystectomy, gemcitabine/cisplatin, docetaxel

Meest voorkomende bijwerkingen

Alle graden:

- Vermoeidheid 52%
- Slechte eetlust 26%
- Misselijkheid 25%
- Urineweg infectie 22%
- Obstipatie 21%
- Braken 17%
- Bedauwdheid 16%
- Rash 15%
- Jeuk 13%

Treatment-Related AE	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)
All	84%	17%
Fatigue	29%	4%
Decreased appetite	16%	0
Arthralgia	14%	0
Rash	14%	0
Nausea	13%	0
Anemia	11%	4%
Chills	11%	0
Diarrhea	11%	0
Influenza-like	11%	0
Pruritis	11%	0
Pyrexia	11%	0





Immuun gerelateerde bijwerkingen bij Atezolizumab

	All grades (%)	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)	Grade 5 (%)
Immune-mediated AEs (requires the use of corticosteroids and has no clear alternate etiology)				
Pneumonitis	1	-	-	-
Hepatitis	1.3	0.2	1	0.2
Colitis or diarrhea	0.8	-	-	-
Immune-related AEs				
Pneumonitis	1.1	0.8	0.2	0.2
Hepatitis	-	-	-	-
ALT elevation	-	-	2.5	-
AST elevation	-	-	2.5	-
Bilirubin elevation	-	-	2.1	-
Colitis or diarrhea	18.7	-	1.9	-
Endocrinopathies				
Hypophysitis	0.2	-	-	-
Hypothyroidism	2.5	2.3	0.2	0
Hyperthyroidism	0.6	0.6	0	0
Diabetes	0.2	-	-	-

Warnings and Precautions

- Immune-related pneumonitis
 - Withhold for moderate, permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis
- Immune-related hepatitis
 - Monitor for changes in liver function
 - Withhold for moderate, permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation
- Immune-related colitis
 - Withhold for moderate or severe, permanently discontinue for life-threatening colitis



Atezolizumab dosering en toediening

Aanbevolen dosis: 1200 mg

Toediening:

- Toediening per intraveneuze infusie (direct na bereiding)
- Toedienen in 60 minuten
- Elke 3 weken tot aantoonbare progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit
- Als er geen problemen zijn bij de eerste toediening dan mogen de volgende toedieningen in 30 minuten gegeven worden
- Atezolizumab niet toedienen als IV-push/Bolus

TECENTRIQ® DOSING

Recommended dosing and administration¹



FIXED DOSE
1200 MG IV



60-MINUTE
INITIAL INFUSION

IF TOLERATED



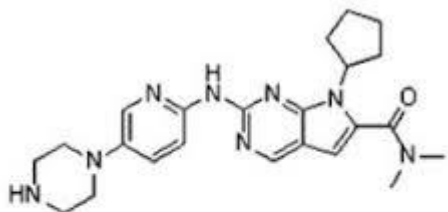
30-MINUTE
SUBSEQUENT INFUSIONS



EVERY
3 WEEKS



Ribociclib / KISQALI®



LEE011 (ribociclib)





Ribociclib / KISQALI®

Ribociclib is een CDK 4-6 kinase remmer die in combinatie met een aromatase remmer wordt gebruikt als initiële endocriene therapie voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met ER+, HER2-uitgebreid borstkanker als 1^e lijns endocriene therapie voor lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerde ziekte



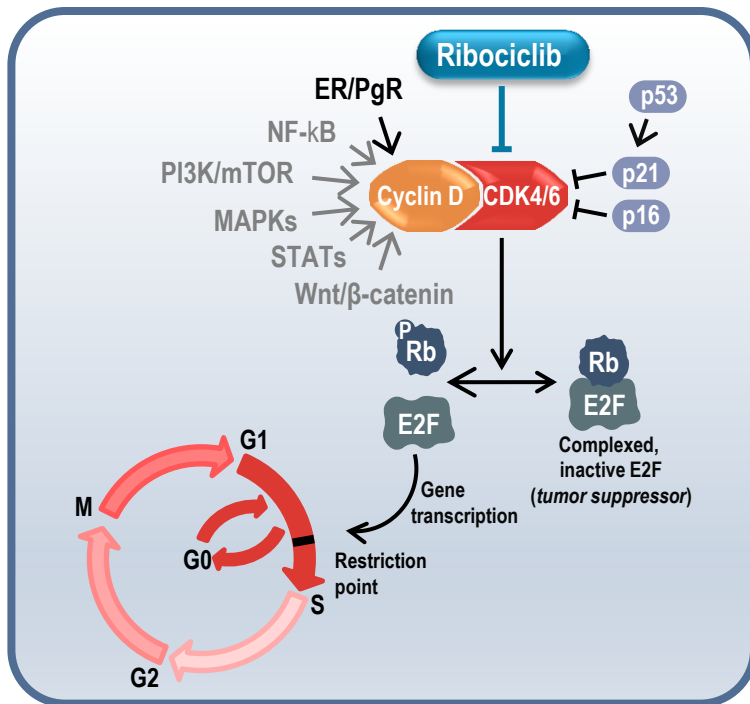


Ribociclib/Kisqali®

- Ribociclib 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 borstkanker en colo-rectaal kanker**
- Deze bevindingen zijn tot stand gekomen in de combinatie met Letrozole (Monaleesa-2 studie)¹
- **Ribociclib is echter goedgekeurd om te gebruiken met elke willekeurige aromatase remmer**

1. MONALEESA-2 is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01958021)

DE ROL VAN CDK4/6 IN HR+ HER- BORSTKANKER



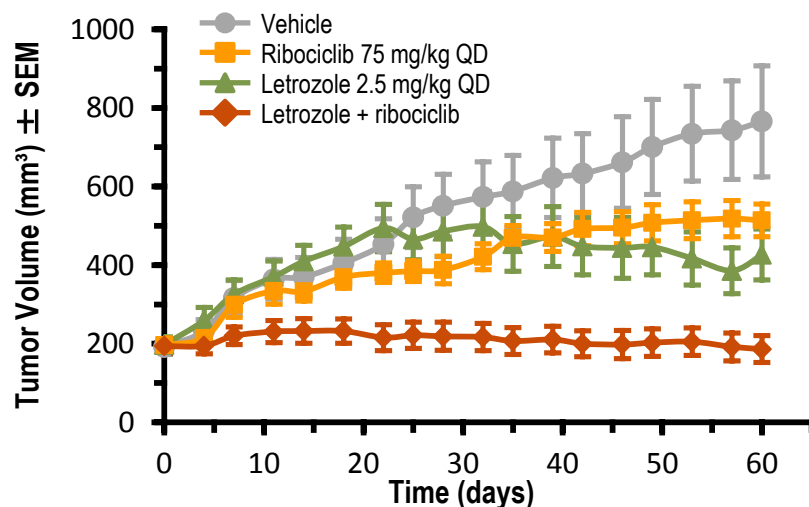
- Rb binding inactiveert E2F, die zorgt voor de regulatie van het gen die belangrijk is voor de transitie gedurende de G1/S cell cycle fase^{1,2}
- Fosforylering van Rb door CDK4 / 6 leidt tot dissociatie van E2F van Rb en celcyclus progressie^{1,2}
- Verhoogde CDK4 / 6 activiteit aangedreven door verstoringen van andere pathways is geassocieerd met endocriene therapie resistentie^{1,2}
- **Ribociclib (LEE011) is een orale biobeschikbare, selectieve CDK4 / 6 remmer³**

CDK, cyclin-dependent kinase; Rb, retinoblastoma.

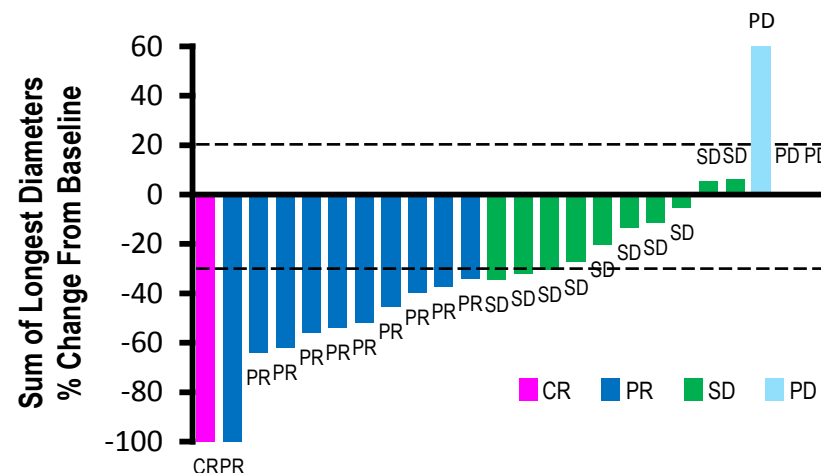
1. Hosford S, Miller T. *Pharmgenomics Pers Med* 2014;7:203–215;
2. Thangavel C, et al. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333–345;
3. Infante JR, et al. *Clin Cancer Res* 2016; doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1248 [Epub ahead of print].

ACTIVITEIT VAN RIBOCICLIB + LETROZOLE IN VROEGE STUDIES

Inhibition of tumor growth in ER+ breast cancer xenograft model HBX34¹



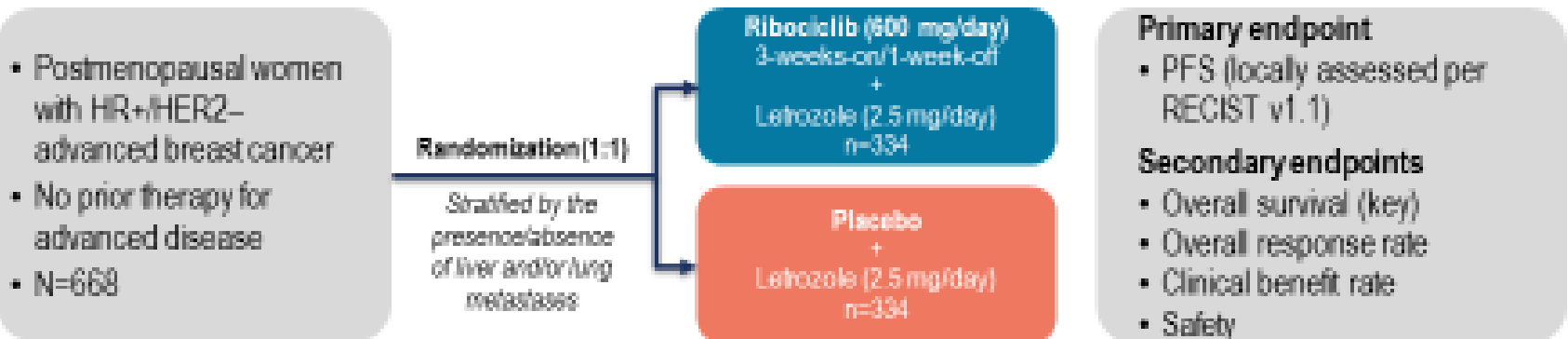
Patients with ER+/HER2- advanced breast cancer; first-line ribociclib + letrozole group² (n=24)



CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; QD, once daily; SD, stable disease.
1. O'Brien NA, *et al.* AACR 2014, abstr 4756 (oral); 2. Juric D, *et al.* ASCO 2016, abstr 568 (poster).

Ribociclib

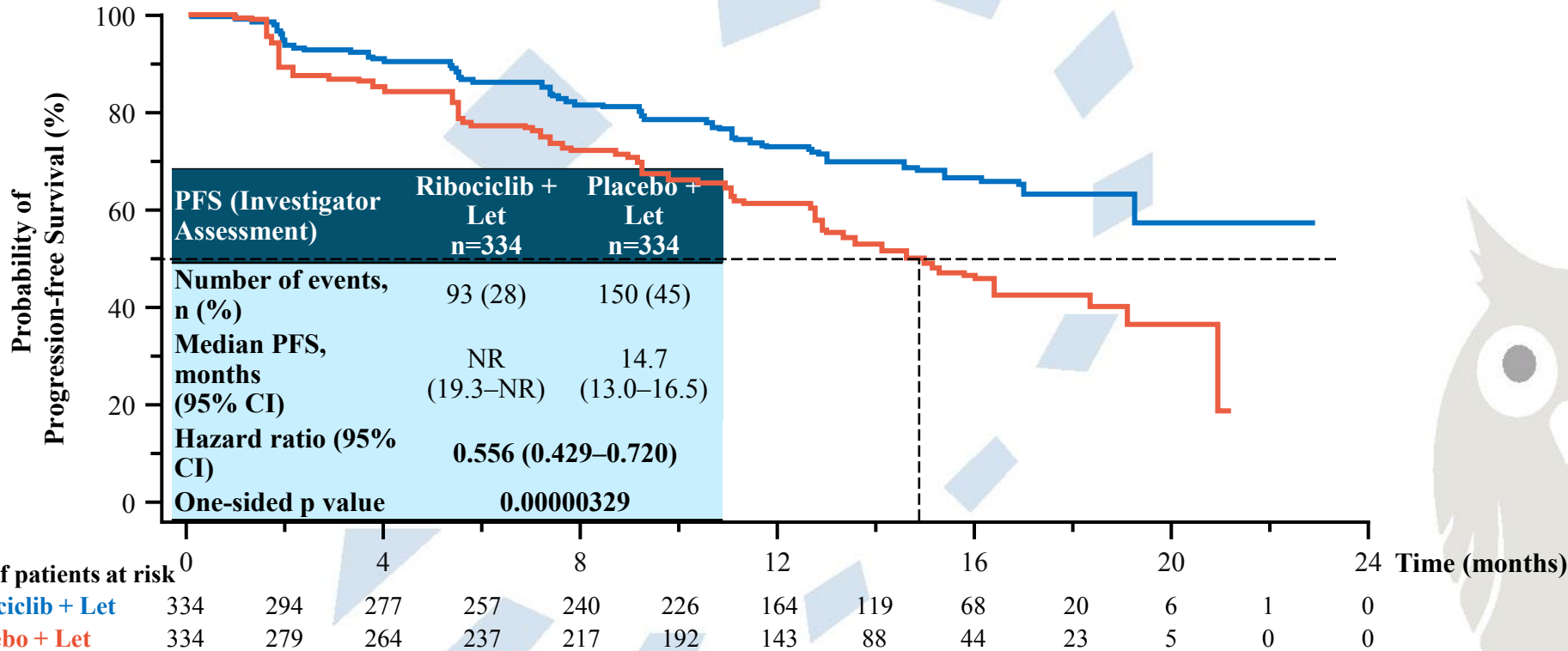
MONALEESA-2: A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF RIBOCICLIB + LETROZOLE



- Tumor assessments were performed every 8 weeks for 18 months, then every 12 weeks thereafter
- Final analysis planned after 302 PFS events
 - 93.5% power to detect a 33% risk reduction (hazard ratio 0.67) with one-sided $\alpha=2.5\%$
- Interim analysis planned after ~70% PFS events
 - Two-look Haybittle-Peto stopping criteria: hazard ratio ≤ 0.56 and $p < 0.0000129$



Effectiviteit Ribociclib



- PFS results by independent central review: hazard ratio 0.592 (95% CI: 0.412–0.852; p=0.002)
- Let, letrozole; NR, not reached.

Ribociclib hematologische bijwerkingen

Adverse Event ≥5% in Either Arm, %	Ribociclib + Letrozole n=334			Placebo + Letrozole n=330		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	74	50	9.6	5.2	0.9	0
Leukopenia	33	20	1.2	3.9	0.6	0
Anemia	19	0.9	0.3	4.5	1.2	0
Lymphopenia	11	5.7	1.2	2.1	0.9	0
Thrombocytopenia	9.0	0.6	0	0.6	0	0

- Febriele neutropenie vond plaats bij 5 (1,5%) patiënten in de ribociclib arm versus geen in de placebo arm

• *5 cases, which includes 1 case of febrile neutropenia recorded incorrectly.

Ribociclib niet hematologische bijwerkingen

Adverse Event ≥15% in Either Arm, %	Ribociclib + Letrozole n=334			Placebo + Letrozole n=330		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Nausea	52	2.4	0	29	0.6	0
Infections	50	3.6	0.6	42	2.1	0.3
Fatigue	37	2.1	0.3	30	0.9	0
Diarrhea	35	1.2	0	22	0.9	0
Alopecia	33	—	—	16	—	—
Vomiting	29	3.6	0	16	0.9	0
Arthralgia	27	0.6	0.3	29	0.9	0
Constipation	25	1.2	0	19	0	0
Headache	22	0.3	0	19	0.3	0
Hot flush	21	0.3	0	24	0	0
Back pain	20	2.1	0	18	0.3	0
Cough	20	0	—	18	0	—
Decreased appetite	19	1.5	0	15	0.3	0
Rash	17	0.6	0	7.9	0	0
ALT increased	16	7.5	1.8	3.9	1.2	0
AST increased	15	4.8	0.9	3.6	1.2	0

- In the ribociclib arm 10 (3.0%) patients experienced Grade 2 QTcF (481–500 ms) and 1 (0.3%) patient experienced Grade 3 QTcF (>500 ms); no dose reductions were required



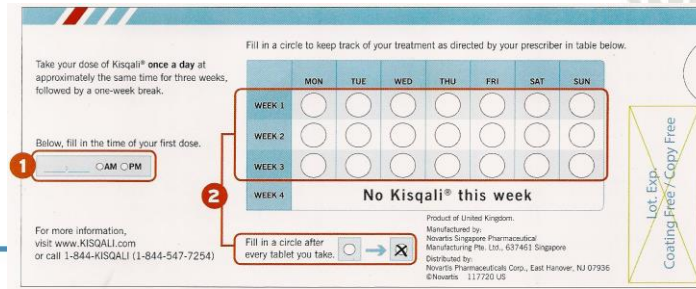
Ribociclib

dosering en inname

Ribociclib en letrozol dienen als volgt te worden genomen:

- Patiënten moeten worden aangeleerd om de behandelingscombinatie van ribociclib en een aromatase remmer samen met een groot glas water (± 250 ml) op hetzelfde moment van de dag in te nemen. Avond inname van de tabletten wordt niet aanbevolen
- Ribociclib en de aromatase remmer kunnen met of zonder voedsel worden toegediend
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om de ribociclib en de aromatase remmer tabletten geheel in te slikken, niet te kauwen, te malen of te openen (indien er sprake is van een capsule)
- Patiënten moeten het gebruik van grapefruit, grapefruithybriden, pummelos, sterfruit, Sevilla sinaasappelen bij voorkeur 7 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie vermijden om een mogelijke CYP3A4-interactie met de studiemedicijnen te voorkomen.

*** Opmerking: sinaasappelsap is toegestaan**



Take your dose of Kisqali® once a day at approximately the same time for three weeks, followed by a one-week break.

Below, fill in the time of your first dose.

1 AM ☐ PM

2 Fill in a circle to keep track of your treatment as directed by your prescriber in table below.

	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
WEEK 1	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WEEK 2	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WEEK 3	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WEEK 4	No Kisqali® this week						

For more information, visit www.KISQALI.com or call 1-844-KISQALI (1-844-547-7254)

Fill in a circle after every tablet you take. ☐ ☒ ☐

Product of United Kingdom. Manufactured by: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd., 637461 Singapore. Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ 07936 ©Novartis 117720 US

Lot, Exp. Coating Free / Copy Free

Ribociclib / Letrozole combinatie

	Ribociclib		Letrozole	
	Dose	Aantal tabletten en sterkte	Dose	aantal tabletten en sterkte
Start dosis	600 mg	3 x 200mg tabletten	2.5 mg	1 x 2.5 mg tablet
Eerste dosis reductie	400 mg	2 x 200mg tabletten		
Tweede dosis reductie	200 mg	1 x 200mg tabletten		

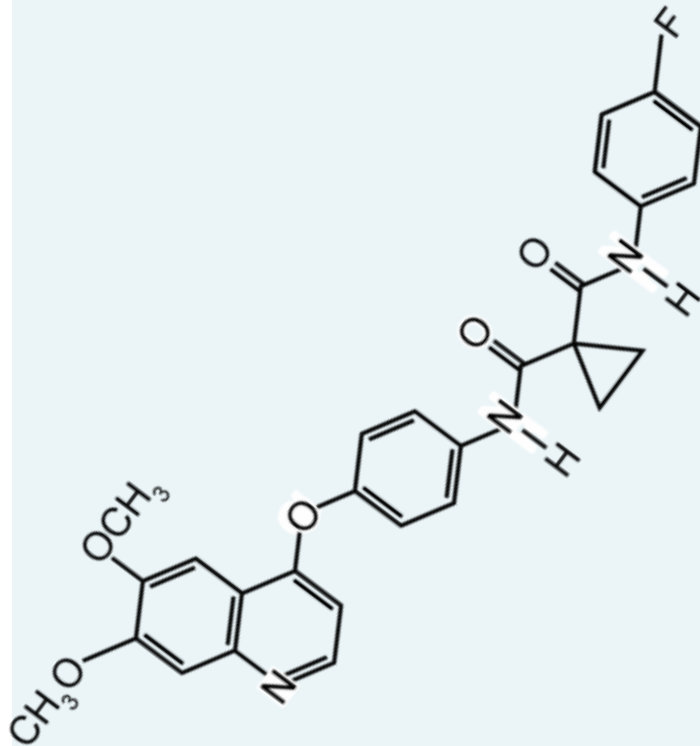
- Ribociclib 3 weken innemen daarna 1 week rust (4 wekelijkse cyclus)
- Letrozole dagelijks innemen

RECOMMENDED DOSING CYCLE				
	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
KISQALI 600 mg once daily 21 consecutive days of treatment followed by 7 days off treatment	✓	✓	✓	✗
Aromatase inhibitor* Once daily throughout the 28-day cycle	✓	✓	✓	✓



Ribociclib / Kisqali®

- Ribociclib is een nieuwe aanvulling om het gemetastaseerde ER+ / HER2- mammacarcinoom te bestrijden
- Patiënten die Ribociclib kregen met letrozol, hadden een statistisch significante en klinisch significante toename in PFS vergeleken met alleen letrozol (HR = 0.556, p = 0.00000329)
- Ribociclib is een veilig medicijn en de bijwerkingen zijn goed te behandelen
- Ribociclib wordt gegeven in combinatie met een aromatase remmer voor het beste resultaat



Molecular structure cabozantinib

Cabozantinib

CABOMETYX™
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg





Cabozantinib voor de behandeling van vergevorderd niercel carcinoom



Cabozantinib is een klein molecuul dat meerdere receptor tyrosinekinasen remt, waaronder VEGFR_{1,2,3}, MET en AXL, deze zijn betrokken bij tumorgroei, angiogenese, pathologische bot re modellering, resistentie tegen geneesmiddelen en metastasering van kanker¹

Cabozantinib is geïndiceerd voor de behandeling van het uitgebreid niercel carcinoom (RCC) bij volwassenen na voorafgaande VEGF-gerichte therapie ¹

Cabozantinib goedkeuring in vergevorderd niercel carcinoom (RCC) is gebaseerd op de fase III METEOR trial²

AXL, growth arrest-specific protein 6 receptor; MET, hepatocyte growth factor receptor; RCC, renal cell carcinoma; VEGF, vascular endothelial growth factor receptor

1. CABOMETYX SmPC, sept 2016

2. IPSEN and Exelixis press release 2016. <http://www.ipсен.com/wp-content/uploads/2016/07/22-07-2016-PR-CHMP-positive-opinion-Cabometyx-EU-EMA-FINAL-.pdf>

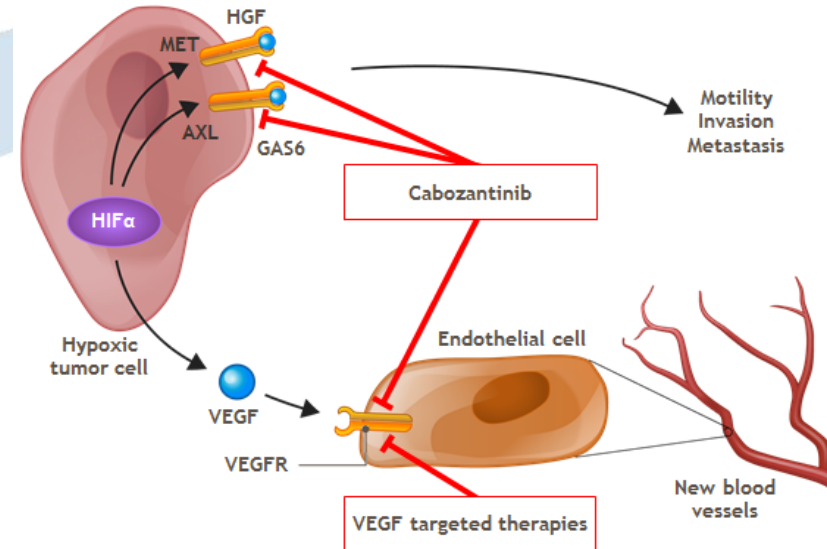


Cabozantinib Targets MET and AXL en VEGFR 1, 2, and 3

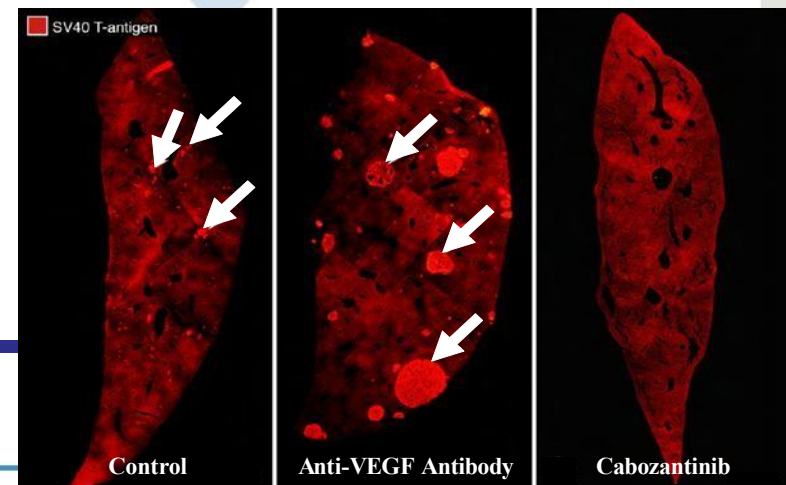
Cabozantinib is een klein molecuul dat meerdere receptor tyrosinekinasen remmen die betrokken zijn bij tumorgroei, waaronder :

- **MET**
- **AXL**
- **VEGFR 1, 2, 3**

Door middel van MET en AXL in aanvulling op de VEGF-route kan cabozantinib helpen bij het overwinnen van resistentie tegen VEGFR-remmers bij patiënten met RCC



Anti-metastatic effect of cabozantinib in the liver²

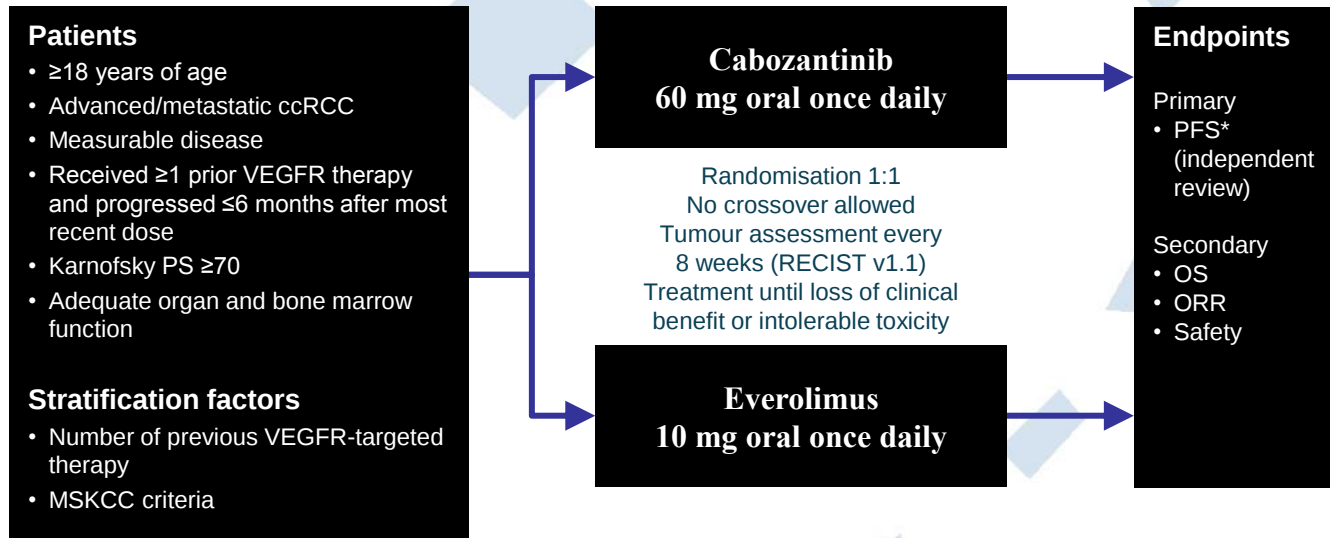


1. Yakes FM, et al. Mol Cancer Ther 2011;10:2298–2
2. Zhou L, et al. Oncogene 2016;35:2687–97 308



METEOR Phase III Study: Design

Phase 3, randomised, multicentre, open-label study to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib vs everolimus in patients with RCC who had progressed on prior VEGFR therapy



MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PS, performance status; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

*PFS defined as the interval between the dates of randomization and first documentation of disease progression or death from any cause

- 1. Choueiri TK, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23



METEOR Fase III Studie: Resultaten



- Cabozantinib verlengde median PFS tegen everolimus
- Cabozantinib verlengde median OS met bijna 5 maanden versus everolimus
- Cabozantinib verbeterde ORR aanzienlijk en snel met everolimus en behaalde hoge ziektebestrijding
- Cabozantinib biedt een consistent overlevingsvoordeel over verschillende subgroepen van de patiënt

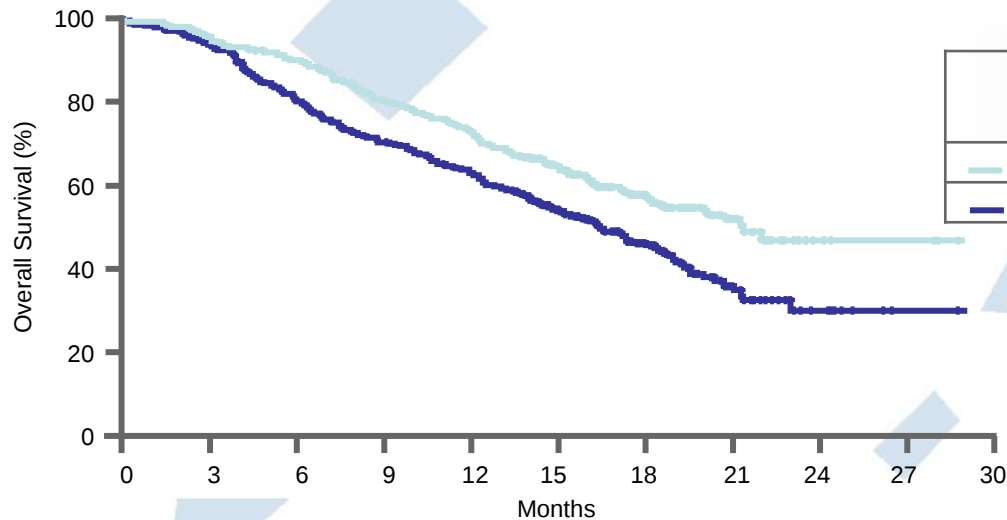
• 1. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27





METEOR fase III studie overall survival

Cabozantinib verlengde mediane OS van bijna 5 maanden vs everolimus



	No. of Pts	Median Overall Survival mo (95% CI)	No. of Events
Cabozantinib	330	21.4 (18.7-NE)	140
Everolimus	328	16.5 (14.7-18.8)	180

HR = 0.66 (95% CI 0.53-0.83); p=0.0003

No. at Risk

Cabozantinib	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Data cut-off: 31 Dec 2015

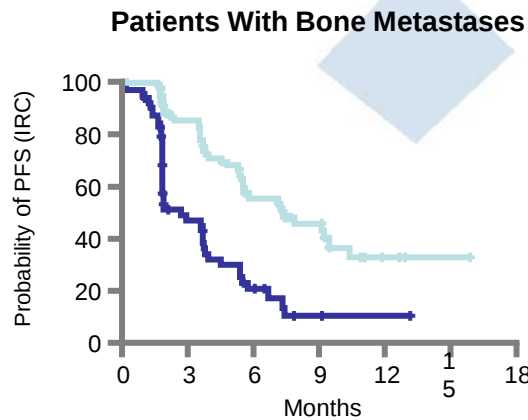
- 1. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27



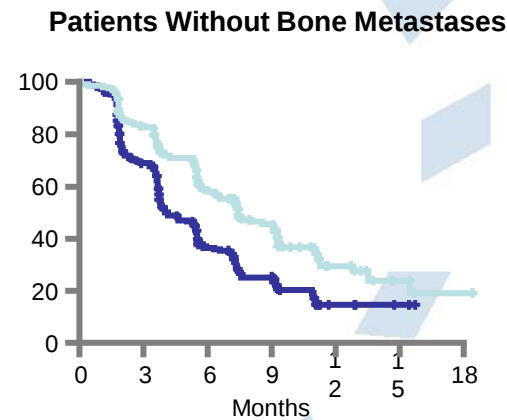
METEOR fase III Studie Subgroep Analyse: PFS met / zonder bot metastasen



Cabozantinib PFS benefits were consistent for patients with and without bone metastases



	Median (mo)
Cabozantinib (n=77)	7.4
Everolimus (n=65)	2.7
Hazard ratio 0.33 (95% CI 0.21-0.51)	



	Median (mo)
Cabozantinib (n=253)	7.4
Everolimus (n=263)	4.2
Hazard ratio 0.57 (95% CI 0.45-0.71)	

Data cut-off: 22 May 2015

- 1. Escudier BJ, et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstract actualized 4558;
- 2. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27



METEOR fase III Studie: Tumor Respons (ITT Populatie)

Cabozantinib significantly and rapidly improves ORR and achieves high disease control*

	Cabozantinib (n=330)		Everolimus (n=328)	
	IRC	Investigator	IRC	Investigator
ORR, % (95% CI)	17 (13–22) [†]	24 (19–29)	3 (2–6)	4 (2–7)
Complete response, %	0	0	0	0
Partial response, %	17	24	3	4
Stable disease, %	65	63	62	63
Progressive disease, %	12	9	27	27
Not evaluable or missing, %	5	4	8	7
Median time to first response, months (95% CI)	1.91 (1.6, 11.0)	1.91 (1.3, 9.8)	2.14 (1.9, 9.2)	3.50 (1.8, 5.6)

*disease control includes complete response, partial response and stable disease

[†]p<0.001 compared to everolimus

Data cut-off: 22 May 2015

- 1. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27;
- 2. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27(Suppl. Appendix)
- 3. CABOMETYX SmPC, Sept 2016



METEOR fase III Studie: Bijwerkingen ^{1,2,3}



The most common adverse events with cabozantinib were typical of those reported with other VEGFR TKIs

Adverse event	cabozantinib (n=331)			everolimus (n=332)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Number of patients with an event (%)						
Any adverse event	70 (21)	210 (63)	25 (8)	103 (32)	167 (52)	26 (8)
Diarrhoea	206 (62)	43 (13)	0	85 (26)	7 (2)	0
Fatigue	159 (48)	36 (11)	0	130 (40)	24 (7)	0
Nausea	158 (48)	15 (5)	0	92 (29)	1 (<1)	0
Decreased appetite	146 (44)	10 (3)	0	111 (35)	3 (1)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	115 (35)	27 (8)	0	16 (5)	3 (1)	0
Vomiting	106 (32)	7 (2)	0	44 (14)	3 (1)	0
Weight decreased	105 (32)	9 (3)	0	42 (13)	0	0
Constipation	89 (27)	1 (<1)	0	64 (20)	1 (<1)	0
Dysgeusia	80 (24)	0	0	30 (9)	0	0
Hypothyroidism	76 (23)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Hypertension	73 (22)	49 (15)	0	14 (4)	12 (4)	0
Dysphonia	68 (21)	2 (1)	0	16 (5)	0	0
Cough	67 (20)	1 (<1)	0	107 (33)	3 (1)	0
Stomatitis	65 (20)	8 (2)	0	71 (22)	7 (2)	0
Mucosal inflammation	60 (18)	5 (2)	0	64 (20)	10 (3)	1 (<1)
Dyspnoea	56 (17)	10 (3)	0	82 (26)	11 (3)	3 (1)
Rash	52 (16)	2 (1)	0	92 (29)	2 (1)	0
Oedema peripheral	39 (12)	0	0	70 (22)	6 (2)	0

*All adverse events, irrespective of whether the event was considered by the investigator to be related to the study treatment

1. Choueiri TK, et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstract 4506;

2. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27

3. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27(Suppl. Appendix)



METEOR fase III Studie: Samenvatting



- Cabozantinib verlaagt de progressie van de ziekte aanzienlijk, verhoogt de totale overleving en verbetert de objectieve respons in vergelijking met everolimus bij eerder behandelde patiënten met geavanceerde RCC
- Cabozantinib zorgt voor consistente PFS-, OS- en ORR-voordelen in alle subgroepen van de patiënt
- De meest voorkomende bijwerkingen van elk cijfer met cabozantinib (ervaren door $\geq 25\%$ van de patiënten) omvatten diarree, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust, palmar-plantar erythrodysesthesia syndroom (PPES), hoge bloeddruk, braken, gewichtsverlies en constipatie
- Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met die van andere VEGFR-TKI's die in deze patiëntenpopulatie werden gebruikt

- 1. Choueiri TK, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23;
2. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27



Aanbevolen dosering van CABOMETYX[®] (cabozantinib)



CABOMETYX[®] wordt aanbevolen met een dosering van 60 mg 1 x per dag

CABOMETYX[®] Behandeling moet doorgaan totdat de patiënt niet langer klinisch profiteert van therapie of tot onacceptabele toxiciteit optreedt

Bij patiënten met CABOMETYX[®] :

- Gelijktijdige medicijnen die sterke remmers van CYP3A4 zijn, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt
- Chronisch gebruik van gelijktijdige medicijnen die sterke inductoren (versterkers) van CYP3A4 zijn, moeten vermeden worden
- Selectie van een alternatief gelijktijdig geneesmiddel met geen of minimaal potentieel om CYP3A4 induceren of remmen, moet overwogen worden
- Zwangerschap en borstvoeding: Patiënten dienen zwangerschap te vermijden, effectieve anticonceptiemethoden gebruiken en borstvoeding stoppen tijdens behandeling met CABOMETYX[®] tot gedurende tenminste 4 maanden na het afronden van de therapie
- Rij- en bij gebruik van machines: Voorzichtigheid wordt aanbevolen

Toediening van CABOMETYX®

Aanbevolen manier om CABOMETYX® te nemen

1

Eet niet minmaal
twee uur voor inname



2

Slik tabletten in geheel
door, niet breken. Neem
met vol glas water



3

Eet niets, gedurende
1 uur na inname



- Richtlijn voor patiënten als zij een dosis missen van CABOMETYX®:

Als je volgende dosis is



Binnen 12 uur

Haal de gemiste dosis niet in. Neem de volgende dosis op de gebruikelijke tijdstip



Langer dan 12 uur

Neem de gemiste dosis zo spoedig mogelijk en neem daarna de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip





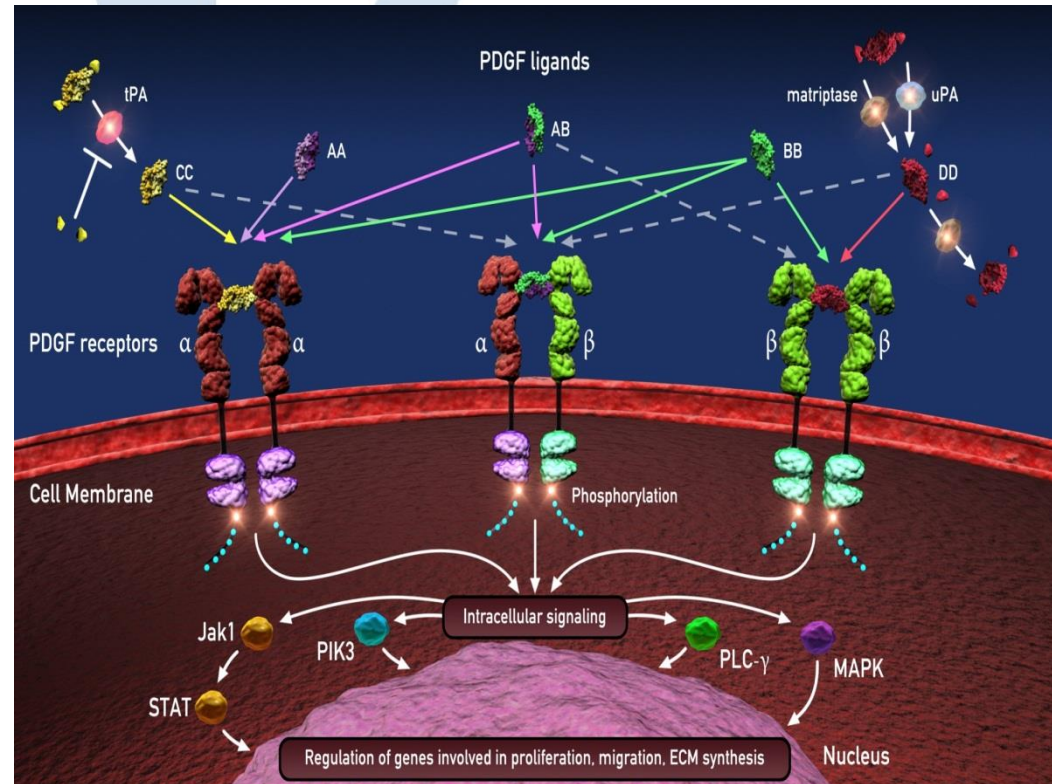
Olaratumab (IMC-3G3) Lartruvo®

Targeting van bloedplaatjes-afgeleide groeifactor receptor- α (PDGFR)
 α met een volledig humaan IgG1 monoklonale antilichaam



Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)

- Cel-receptor-tyrosine kinase (α,β) geactiveerd door de bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF A-D) familie van liganden
- Bij normale mesenchymale biologie heeft PDGF / PDGFR signalering een significante rol in: ¹⁻³
 - * Mesenchymale stamcel differentiatie
 - * Groei van mesenchymale cellen
 - * Angiogenese en wondgenezing



PDGFR α -geïmpliceerde rol in kanker

- ◆ PDGFR α is genetisch veranderd en/of geeft over expressie in meerdere tumortypen, waaronder bepaalde sarcomen ¹⁻⁵
- ◆ PDGFR α expressie is geassocieerd met verhoogd metastatisch potentieel ⁵⁻⁶
- ◆ PDGFR α -signalering op stromale tumorcellen kan tumorgroei verbeteren en bijdragen tot angiogenese^{7,8}
- ◆ PDGFR α functioneert via autocrine en paracrine groei van tumorcellen ^{9,10}

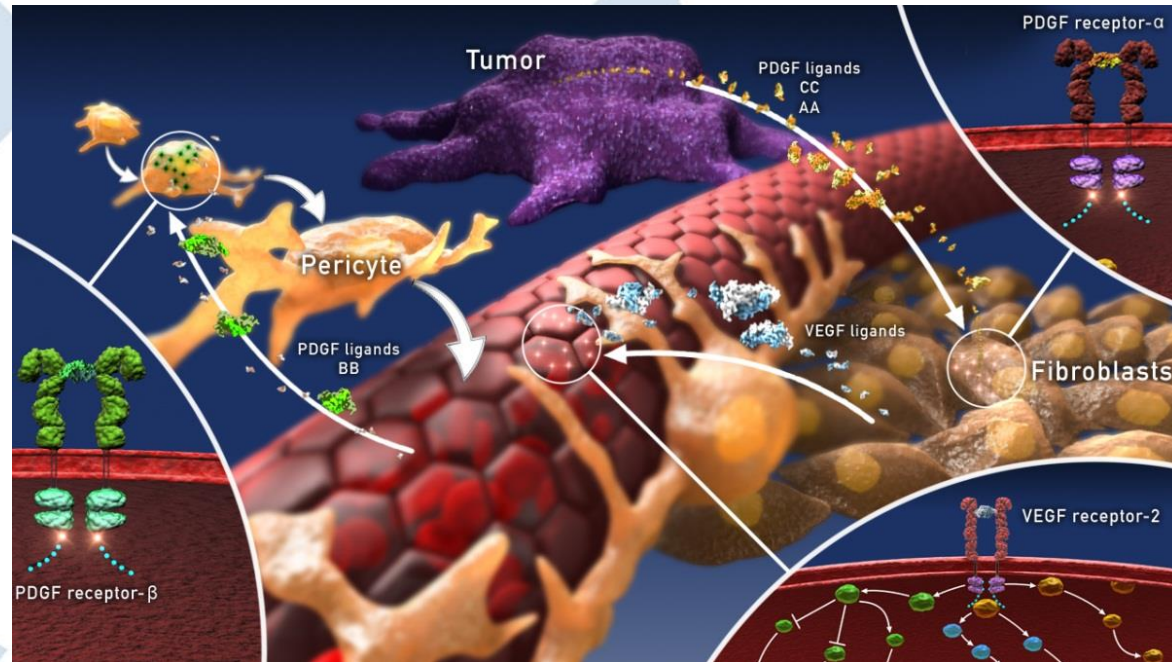
1. Carvalho I et al. *Breast Cancer Res* 2005;7:R788-95
2. Ramos AH et al. *Cancer Biol Ther* 2009;8:2042-50
3. Corless CL et al. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-64
4. Cancer Genome Atlas Network. *Nature* 2008;455:1061-8
5. Dolloff NG et al. *Oncogene* 2005 Oct 13;24:6848-54

6. Fitzer-Attas CJ et al. *Oncogene* 1997;15:1545-54
7. Dong J et al. *EMBO J* 2004;23:2800-10
8. Skobe M and Fusenig NE. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1050-5
9. LaRochelle WJ et al. *Cell Growth Differ* 1993;4:547-53
10. Keating MT and Williams LT. *Science* 1988;239:914-16

Targeting PDGFR α - Potentiële mechanismen van antikanker activiteit

◆ Middelen die gericht zijn op PDGFR α kunnen antikanker activiteit veroorzaken door:

- Directe inhibitie van tumorcelgroei¹
-PDGFR α functioneert via autocrine en paracrine groei van tumorcellen²⁻³
- Remming van angiogenese door PDGF-activering van stromacellen te blokkeren^{1,4-5}
 - PDGFR α signalering op tumorstromale cellen kan bijdragen tot angiogenese en tumorgroei⁶



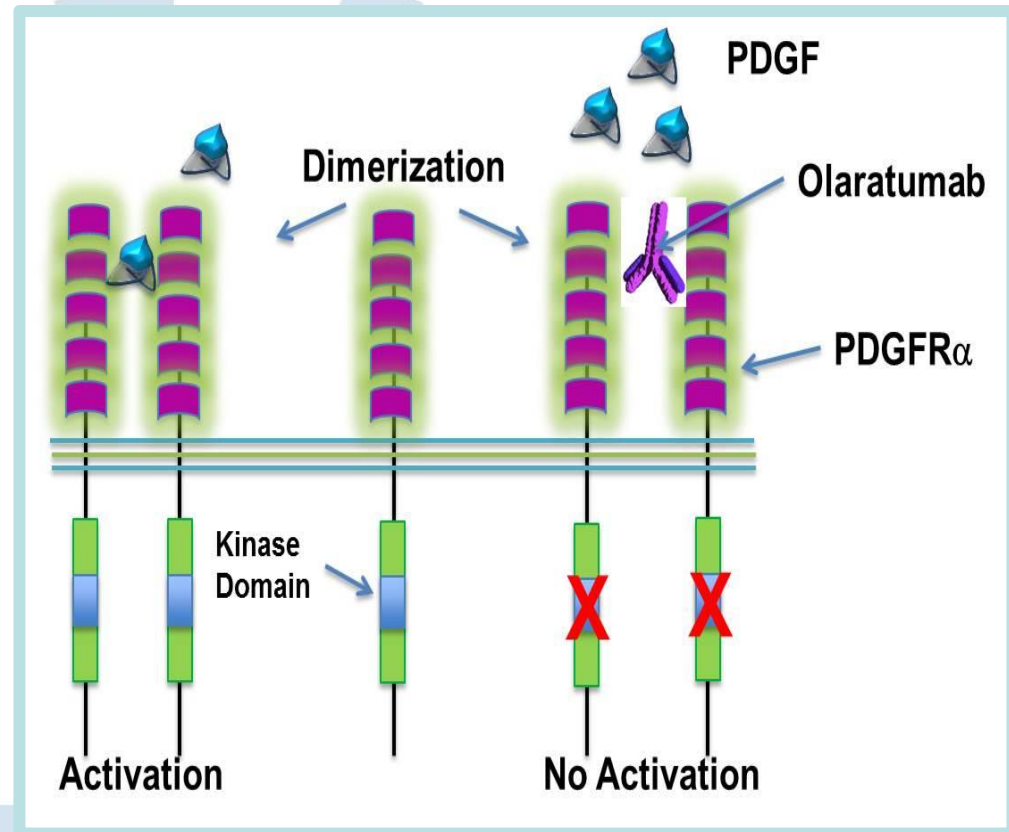
1. Östman A and Heldin CH. *Adv Cancer Res* 2007;97:247-74
2. Keating MT and Williams LT. *Science* 1988;239:914-16
3. LaRochelle WJ et al. *Cell Growth Differ* 1993;4:547-53
4. Loizos N et al. *Mol Cancer Ther* 2005;4:369-79
5. Gerber DE et al. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2473-82
6. Dong J et al. *EMBO J* 2004;23:2800-10



Olaratumab / Lartruvo TM



- Volledig menselijk monoklonaal antilichaam van immunoglobuline G klasse 1 (IgG1) die selectief bindt aan PDGFR α ¹
- Blokkeert PDGF-binding en PDGF-geïnduceerde PDGFR α -activering¹
- Gedemonstreerde activiteit in zowel in vitro als in-vivo kankermodellen die bekend staan om te worden aangedreven door een PDGF-PDGFR α autocrine lus²
- Gedemonstreerde antitumoractiviteit alleen¹ of in combinatie met doxorubicine in humane sarcoom xenograft modellen³
- **Kan een belangrijk medicijn worden bij de bestrijding van weke delen/soft tissue sarcomen**



1. Loizos N et al. *Mol Cancer Ther* 2005;4:369-79
2. Gerber DE et al. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2473-82
3. Tonra J et al. Presented at AACR-NCI-EORTC 2005; Poster A67
4. Heldin CH et al. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378:F79-113



JGDG: An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Trial



Phase 2

- Same entry criteria as Phase 1b
- Stratification:
 - PDGFR α (IHC)
 - Lines of prior treatment
 - ECOG PS
 - Histology (leiomyosarcoma, synovial sarcoma, other)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Olaratumab 15 mg/kg D1,8
+
Dox 75 mg/m² D1
× 8 cycles (21 days)^a

Olaratumab
monotherapy **until**
progression

Dox 75 mg/m² D1
× 8 cycles

Optional
olaratumab
monotherapy **after**
progression

Primary endpoint: Progression-free survival (PFS) (predefined statistical significance: 2-sided alpha=0.2)

Secondary end points: Overall survival (OS), objective response rate, PFS at 3 months

Biomarker: PDGFR α (IHC) and related ligands

^aDuring Cycles 5-8, patients receiving doxorubicin could receive dexrazoxane, at the investigator's discretion

JGDG (Phase 2): Histological Subtypes

Subtype, n (%)	Olaratumab + Dox (N=66)	Dox (N=67)
Angiosarcoma	4 (6.1)	3 (4.5)
Fibrosarcoma	1 (1.5)	0
Leiomyosarcoma	24 (36.4)	27 (40.3)
Liposarcoma	8 (12.1)	15 (22.4)
Neurofibrosarcoma	1 (1.5)	0
Pleomorphic sarcoma	10 (15.2)	14 (20.9)
Synovial sarcoma	1 (1.5)	2 (3.0)
Other	17 (25.8)	6 (9.0)

- ◆ Leiomyosarcoma was the most common histological subtype, representing slightly more than 1/3 patients in each arm

JGDG (Phase 2): Grade ≥ 3 bijwerkingen

Adverse event, number of patients (%)	Olaratumab + Dox (N=64)	Dox (N=65)
Neutropenia	33 (51.5)	22 (33.8)
Anemia	8 (12.5)	5 (7.7)
Febrile neutropenia	8 (12.5)	9 (13.8)
Fatigue	6 (9.4)	2 (3.1)
Thrombocytopenia	6 (9.4)	5 (7.7)
Infections	4 (6.3)	7 (10.8)

- Neutropenie vertaalt zich niet in hogere percentages van febrile neutropenie of infecties



JGDG (Phase 2): Overall Tumor Respons (ITT)

**Olaratumab + Dox
(N=66)**

**Dox
(N=67)**

Objective response rate (CR + PR)

% (95% CI)

18.2 (9.8, 29.6)

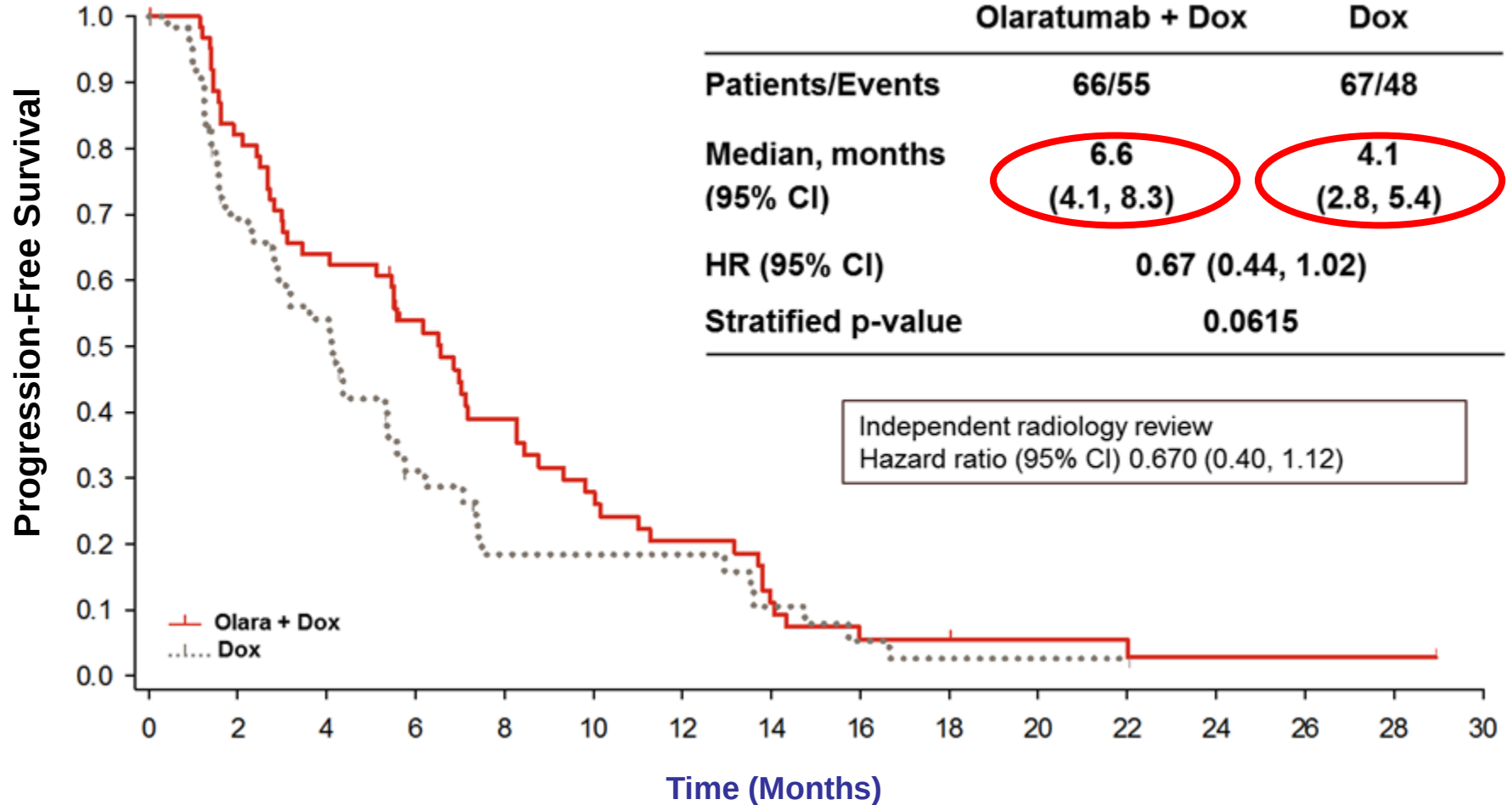
11.9 (5.3, 22.2)

p-value

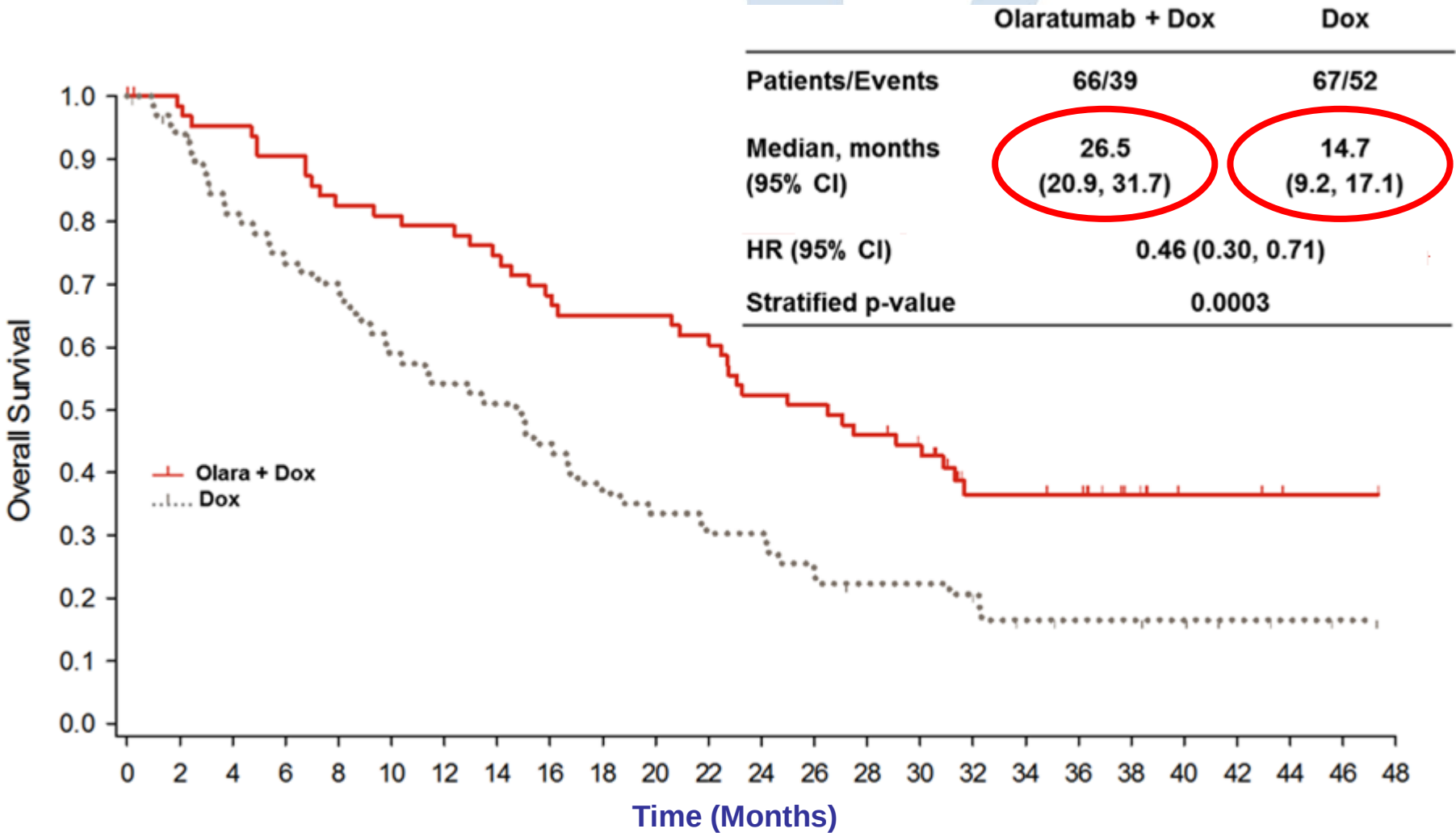
.34^a

^a2-sided Fisher's exact test

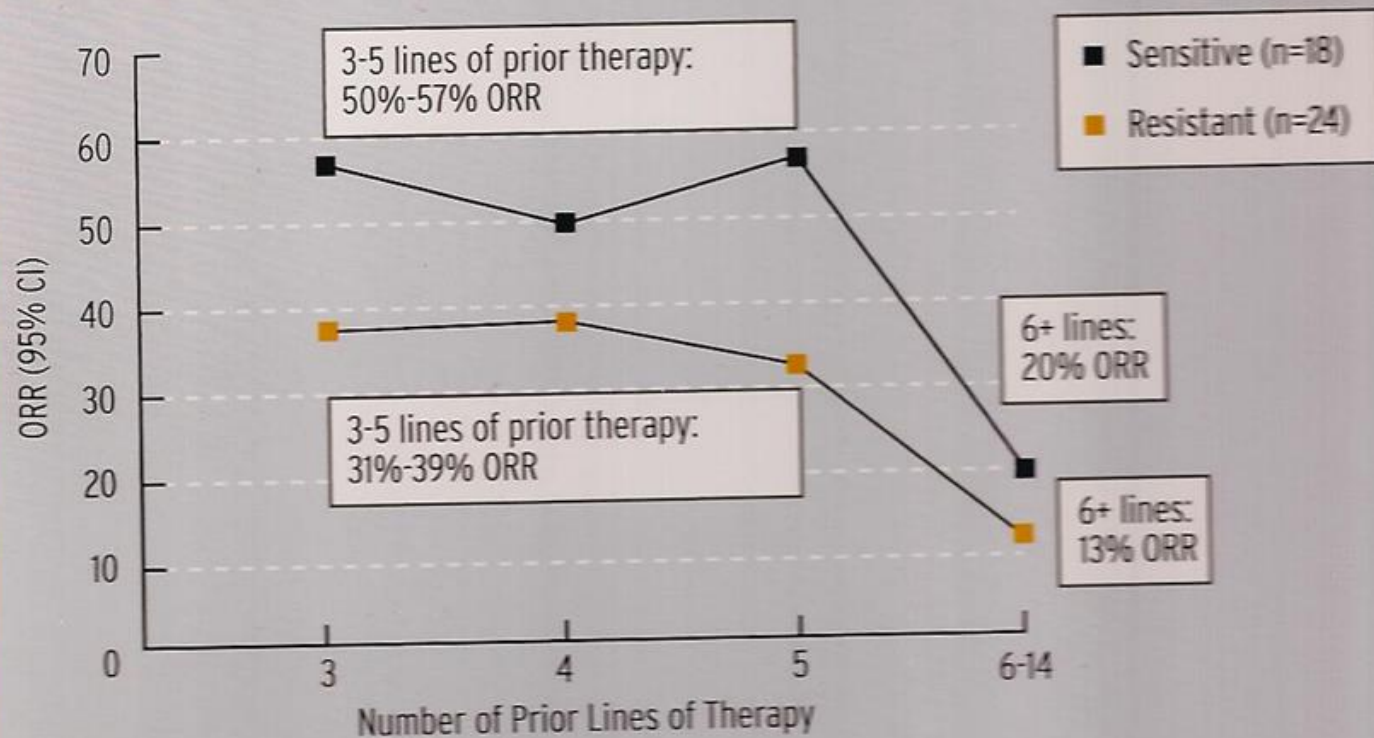
Progression-Free Survival (ITT)



Totale overleving



ORR by platinum sensitivity status stratified by number of prior lines of chemotherapy



Olaratumab/Lartruvo in de praktijk (Februari 2017)

Indicatie:

- Olaratumab wordt voorgeschreven in combinatie met doxorubicine voor de behandeling van volwassen patiënten met weke delen sarcomen met een histologisch subtype waarvoor een antracycline bevattend regime geschikt is en niet geschikt is voor curatieve behandeling met radiotherapie of operatie.

(Versnelde goedkeuring JGDG (Phase 2))

Dosis:

15 mg/kg toedienen via een IV infusie in 60 minutes op dag 1 en 8 van elke 21 dagen (3 wkn) kuur tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit (toegediend met doxorubicine voor de eerste 8 cycli) daarna door als singel agent!

Premedication: diphenhydramine IV + dexamethasone IV prior to olaratumab on day 1 of cycle 1.



Conclusies

- Deze studie heeft zijn vooraf gedefinieerde, statistische primaire eindpunt voor PFS bereikt
- **Olaratumab toegevoegd aan doxorubicine bereikte een statistisch significante verbetering van 11,8 maanden in median OS over alleen doxorubicine ($p = .0003$) zonder een toename van de ernstige toxiciteit**
- Ondanks de hogere cumulatieve blootstelling aan doxorubicine had de olaratumab + doxorubicine combinatie een acceptabel en controleerbaar veiligheidsprofiel, waaronder de cardiale veiligheid
- Gebaseerd op deze gegevens, heeft olaratumab door de FDA de doorbraaktherapiebenaming ontvangen en is er een fase 3 studie onderweg
- Verdere resultaten wachten we in spanning af voor de groep patiënten met weke-delen tumoren!!

Anti-emetica wederom verbeterd?

Anatomy of CINV



Brain Stem Vomiting Center

- Area postrema
 - Chemoreceptor trigger zone (CTZ)
- Nucleus tractus solitarius
- Dorsal motor nucleus of the vagus nerve
- **Substance P/NK₁ receptors¹**
- Serotonin/5-HT₃ receptors²

GI Vagal Afferent Nerve Fibers

- **Serotonin/5-HT₃ receptors²**
- Substance P/NK₁ receptors¹

1. Diemunsch P et al. *Drugs*. 2000;60:533–546.

2. Grunberg SM et al. *N Engl J Med*. 1993;329:1790–1796.



Anti-emetica

Meest ernstige bijwerkingen van chemotherapie voor en gedurende 5-HT₃ Antagonist jaren

Rank	1983 (voor-5-HT ₃ Antagonist)	1995 (Gedurende 5-HT ₃ Antagonist)
1	Braken	Misselijkheid
2	Misselijkheid	Haarverlies (Alopecia)
3	Haarverlies (Alopecia)	Braken
4	Beenmergtoxiciteit	Vermoeidheid
5	Duur van de behandeling	Angst voor het prikken
6	Angst voor het prikken	Constipatie
7	Kortademigheid	Duur van de behandeling
8	Vermoeidheid	Raakt ook familie en vrienden
9	Slecht slapen	Depressie
10	Raakt ook familie en vrienden	Angstig voelen

Adapted from de Boer-Dennert M et al *Br J Cancer* 1997;76(8):1055-1061; Coates A et al *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203-208.

Cisplatin Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV)

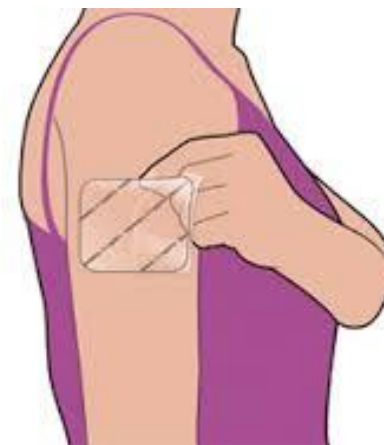


- Maximale Acute misselijkheid en braken binnen 24 uur postdosis
- Tweede fase, vertraagde misselijkheid en braken dag 2 – 5 postdosis



Verbeteringen afgelopen jaren voor anti-emetica

2009



2011





Targeting 2 CINV pathways in 1 dose.
Delivering effective 5-day CINV prevention¹⁻⁵

One dose Dual action 5-day prevention¹⁻⁵

 **Akynzeo**[®]
netupitant/palonosetron
PREVENTION MADE SIMPLE

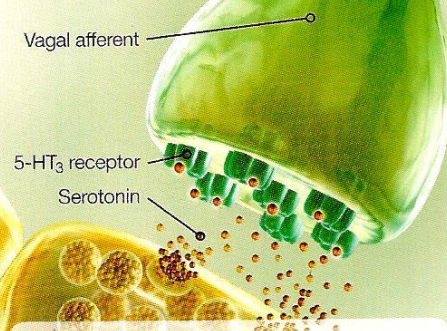
1. Aapro M, et al. Ann Oncol 2014; 25:1328–33.
2. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1340–6.
3. Gralla RJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1333–9.
4. Rojas C, et al. Eur J Pharmacol 2014; 722:26–37.
5. SmPC Akynzeo®, august 2016.



Acute phase (day 0-1)²

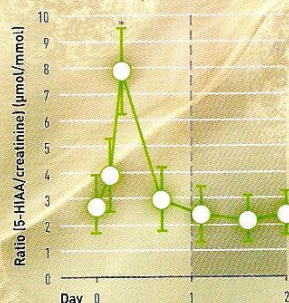
5-HT₃ receptor in the gut

Acute CINV (day 0-1) is primarily mediated by serotonin signaling^{1,2}



Serotonin metabolite levels peaked during the acute phase in a correlative study of patients receiving cisplatin chemotherapy (N = 10)¹¹

Patients with breast and gynecologic cancers receiving cisplatin chemotherapy (80 mg/m²) and treated with a 5-HT₃ receptor antagonist (RA) and dexamethasone¹



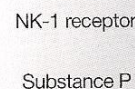
Adapted from Wilder-Smith OHG et al, 1993.

* P<0.05 compared with baseline (day 0) concentration.
5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid (urinary serotonin metabolite).

Delayed phase (days 2-5)²

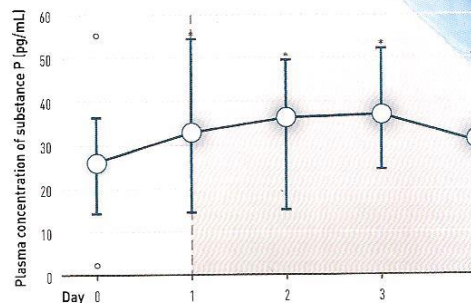
NK-1 receptor in the brain

Delayed CINV (days 2-5) is primarily mediated by substance P signaling^{1,2}



Substance P levels significantly increased during the delayed phase in a correlative study of patients receiving cisplatin chemotherapy (N = 20)¹²

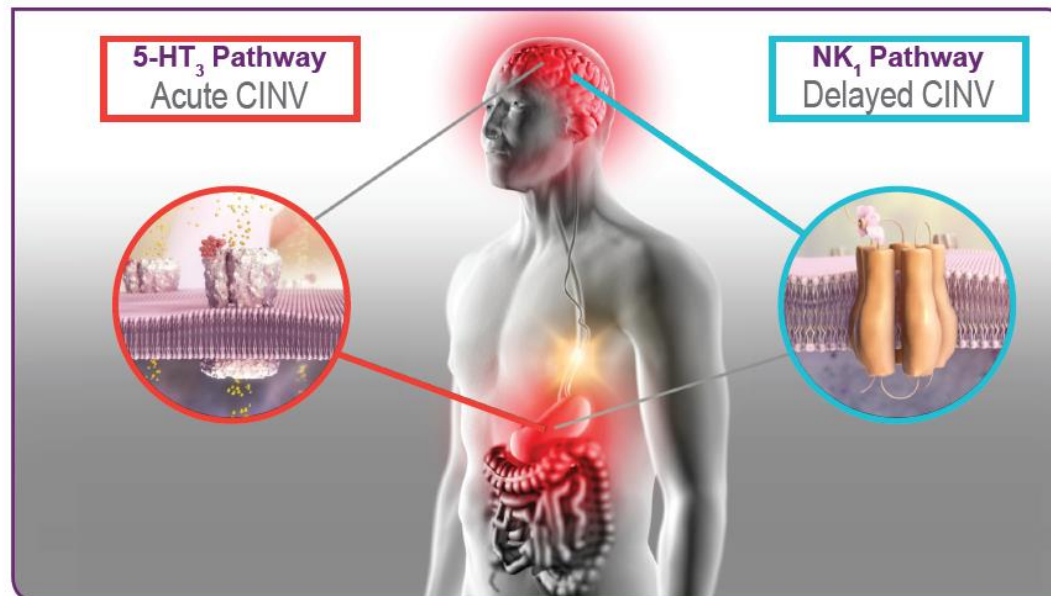
Japanese patients with lung cancer or mesothelioma receiving cisplatin chemotherapy (≥70 mg/m²) and treated with an NK-1 RA, a 5-HT₃ RA, and dexamethasone¹²



Adapted from Takahashi T et al, 2011.

* P<0.05 compared with baseline (day 0) concentration.

High-risk patients need control across two critical pathways for acute and delayed-phase CINV prevention¹⁻²

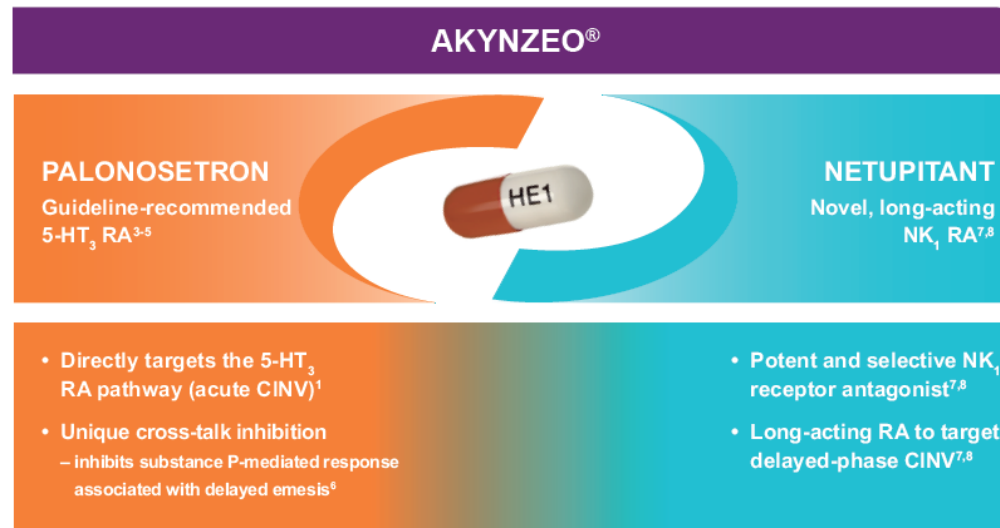


Acute and delayed CINV



1. Jordan, et. al. Ann Oncol 2015;26:1081-90.
2. Navari RM, Aapro M. N. Engl J Med 2016;374:1356-67

Introducing AKYNZEO®: Proven 5-HT₃ RA with a novel long-lasting NK₁ RA^{1,2}



1. Rojas C, et al. Eur J Pharmacol 2014; 722:26–37.
2. SmPC Akynzeo®, august 2016.
3. MASCC/ESMO Antiemetic guidelines 2016. Available at: www.mascc.org/antiemetic-guidelines.
4. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V2.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
5. Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol 2016;34:381-6. Available at: <http://www.institutequality.org/antiemetics-asco-clinical-practice-guideline-update>
6. Rojas C, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010;335:362-8.
7. Spinelli T, et al. J Clin Pharmacol 2014; 54:97–108.
8. Rizzi A, et al. Peptides 2012; 37:86–97.

Administration



Akynzeo® indicatie in de EU

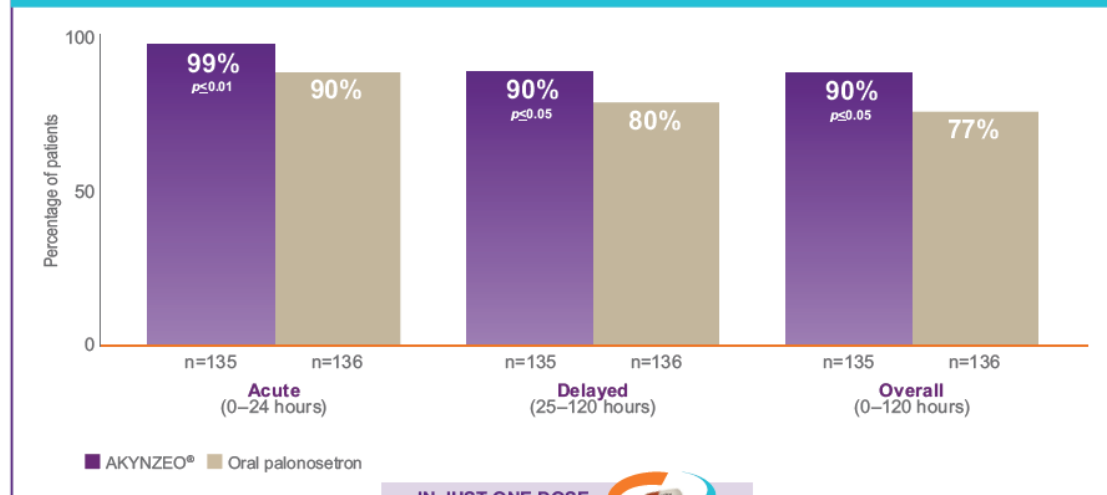
Akynzeo wordt gegeven bij volwassenen voor de:

- Preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken die veroorzaakt wordt door hoog emetogene op cisplatin gebaseerde chemotherapie
- Preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken die veroorzaakt wordt door matig emetogene kanker chemotherapie



5-day CINV prevention in cisplatin-based chemotherapy¹

Complete response:
AKYNZEO® vs. palonosetron in the acute, delayed and overall phases*



*Data from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. The primary endpoint of this study was complete response in the overall phase (0–120 hours). Patients were randomized to receive AKYNZEO® plus oral dexamethasone 12 mg on Day 1 or oral palonosetron 0.5 mg plus oral dexamethasone 20 mg on Day 1. Both study groups received oral dexamethasone on Days 2–4. All study patients received cisplatin-based chemotherapy. Complete response=no emesis, no rescue medication.¹

Study design

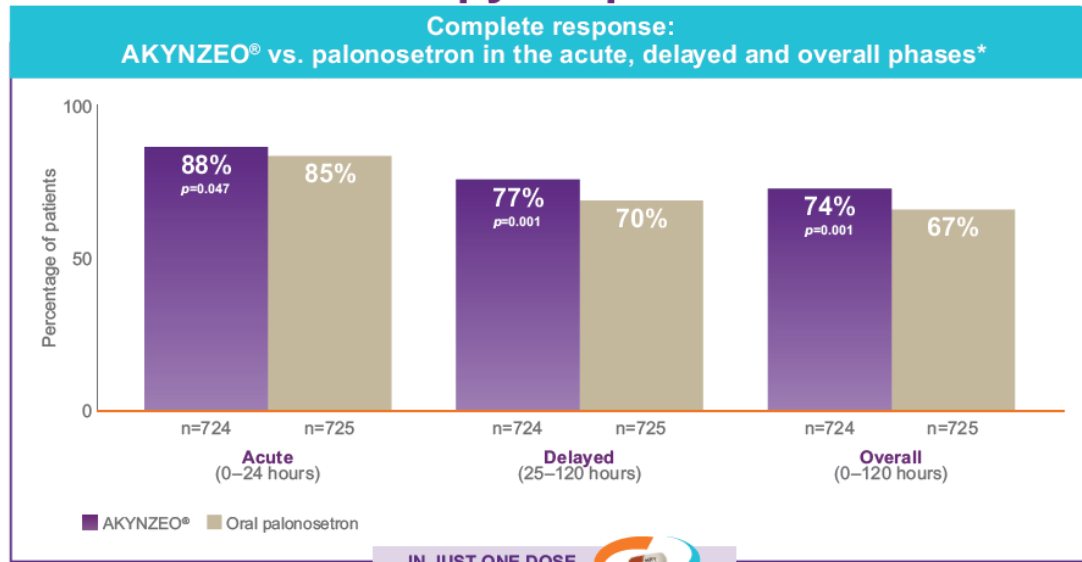
Patient characteristics

Safety



1. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1340–6.

CINV prevention in AC-based chemotherapy vs. palonosetron¹



*Data from a phase III multinational, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. The primary endpoint of this study was complete response during the delayed phase (25–120 hours). Patients were randomized to receive either AKYNZEO® plus oral dexamethasone 12 mg on Day 1 or oral palonosetron 0.5 mg plus oral dexamethasone 20 mg on Day 1. No additional study medication was provided after Day 1. Complete response=no emesis, no rescue medication.¹ At the time of the study, anthracycline-cyclophosphamide containing chemotherapy regimens were considered to be moderately emetogenic. Recent guidance has updated these regimens to highly emetogenic.

Study design

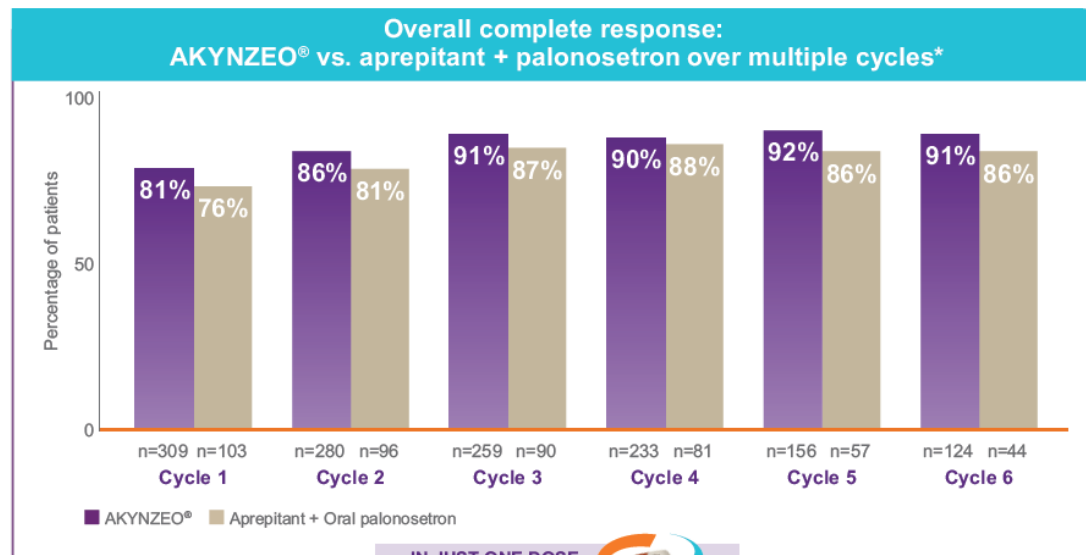
Patient characteristics

Safety



1. Aapro M, et al. Ann Oncol 2014; 25:1328–33.

CINV prevention maintained across multiple cycles in patients taking HEC and MEC¹



*Data from a multinational, double-blind, randomized phase III study in 413 chemotherapy-naïve patients that evaluated a single oral dose of AKYNZEO® given on day 1 with oral dexamethasone. An oral 3-day aprepitant regimen + palonosetron + dexamethasone was included as a control. In HEC, dexamethasone was administered on days 1-4 and in MEC on day 1. Efficacy endpoints were complete response and no significant nausea (VAS score of <25 mm) during the acute (0-24 h), delayed (25-120 h) and overall (0-120 h) phase after the start of chemotherapy. This study was powered as a safety analysis to characterize the safety profile of AKYNZEO® over at least 6 cycles.

The numerical advantages shown are not statistically significant. Complete response=no emesis, no rescue medication.¹

Study design

Patient characteristics

Safety



1. Gralla RJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1333-9.

5-day CINV prevention with a well-tolerated safety profile¹⁻⁴

Common adverse reactions reported with AKYNZEO®*	
Headache	3.6%
Constipation	3.0%
Fatigue	1.2%

*None of these events were serious.

Hesketh P.J et al.

Aapro M et al.

Gralla R.J et al.

1. SmPC Akynzeo®, august 2016.
2. Aapro M, et al. Ann Oncol 2014; 25:1328–33.
3. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1340–6.
4. Gralla RJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1333–9.

Drug interactions with AKYNZEO®¹

Interaction	Exposure	Recommendation/Consideration
Dexamethasone		
Yes	↑Dexamethasone	Reduce oral dexamethasone dosage by 50%
Midazolam		
Yes	↑Midazolam	Potential interactions with midazolam or benzodiazepines metabolised by CYP3A4 should be considered.
Chemotherapeutic agents metabolized by CYP3A4		
Yes	↑Agent	Careful monitoring
Strong CYP3A4 inducers		
Yes	↓AKYNZEO®	Possibly avoid co-administration.
Strong CYP3A4 inhibitors		
Yes	↑AKYNZEO®	Caution
Serotonergic drugs		
Yes	Potential for serotonin syndrome	Appropriate observation is advised
Oral contraceptives		
No	—	—
CYP2C9		
No	—	—

AKYNZEO®: now recommended by International Guidelines for patients at high risk of CINV¹⁻³

AKYNZEO® recommendation for Acute nausea and vomiting ¹⁻³				
		ASCO	MASCC-ESMO	NCCN
HEC	Non-AC	✓	✓	✓
	AC	✓	✓	✓
MEC	Carboplatin ²		✓	✓
	Other than Carboplatin ²			

AKYNZEO® is a recommended option by NCCN, ASCO and MASCC-ESMO for HEC.¹⁻³

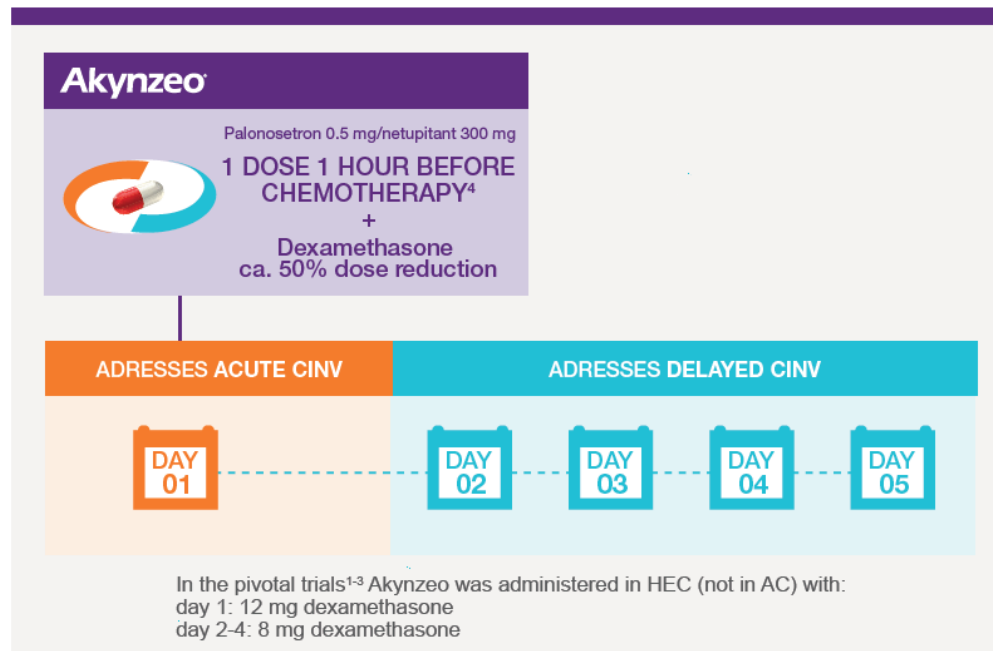
AKYNZEO® is a recommended option by MASCC-ESMO for Carboplatin-based chemotherapy.²

AKYNZEO® is a recommended option by NCCN for MEC in patients who have additional risk factors or who have failed previous therapy with 5-HT₃ plus DEX alone.¹

AC= Anthracycline + cyclophosphamide . HEC=Highly emetogenic chemotherapy,
MEC= Moderately emetogenic chemotherapy

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis V2.2016.
Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
2. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. Available at: www.mascc.org/antiemetic-guidelines.
3. Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol 2016;34:381-6.
Available at: <http://www.instituteforquality.org/antiemetics-asco-clinical-practice-guideline-update>

Single-dose capsule provides effective prevention of acute and delayed CINV¹⁻⁴



CINV=Chemotherapy –induced nausea and vomiting, HEC=Highly emetogenic chemotherapy, AC= Anthracycline + cyclophosphamide.

1. Aapro M, et al. Ann Oncol 2014; 25:1328–33.
2. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1340–6.
3. Gralla RJ, Ann Oncol 2014; 25:1333–9.
4. SmPC Akynzeo®, august 2016.

AKYNZEO®: The first and only CINV prevention therapy to target two pathways in one dose¹⁻⁵



Video AKYNZEO®



1. Aapro M, et al. Ann Oncol 2014; 25:1328–33.
2. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol 2014; 25:1340–6.
3. Gralla RJ, Ann Oncol 2014; 25:1333–9.
4. Rojas C, et al. Eur J Pharmacol 2014; 722:26–37.
5. SmPC Akynzeo®, august 2016.



SWISH studie

Dexamethason mondspoeling voor
stomatitis

Swish.



SWISH: Stomatitis prevention in PMW with HR+, HER2- MBC using a DEX based mouth wash

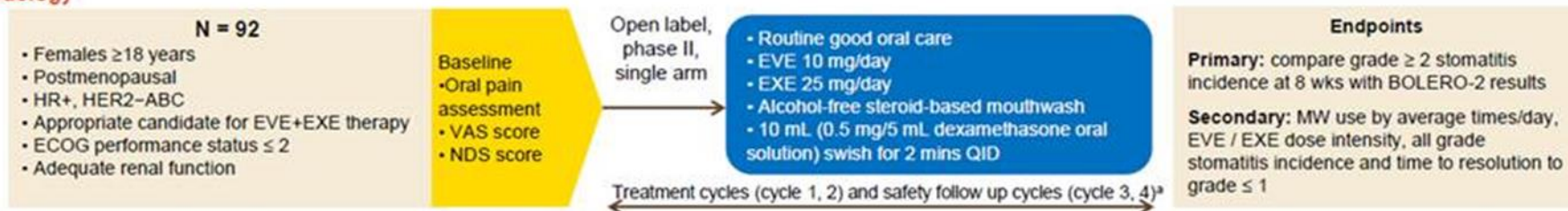
Rugo (Abstract # 525)

Poster

Objectives

- To compare the incidence of grade ≥ 2 stomatitis at 8 weeks vs BOLERO-2 results

Methodology



^aAt the completion of the study, the treating clinician will determine whether to continue the patient's assigned mouthwash regimen. Patients may continue to receive their mouthwash regimen from Novartis for an additional 56 days.

Results

- Out of the 92 enrolled pts, 86 were evaluable for efficacy (median age: 61 years, range [34-87]).
- More than 35% of the pts received EVE/EXE in ≥ 2 nd-line setting
- 95% of pts used the MW 3-4 times/day (median MW use/d = 3.95, range 1.9-4)
- The rate of Gr2 and Gr1 stomatitis at 8 wks was 2.4% and 18.8 % respectively
 - No Gr3/4 events were reported
- Normal diet at 8 wks was reported in 86% of pts
- 13% discontinued EVE/EXE due to suspected related AEs of which the most common were rash (2%), hyperglycemia (2%), stomatitis (2%), and pneumonitis (1%)

Study	Stomatitis Grade (%)				
	ALL	1	2	3	4
BOLERO-2 (total)	67	34	25	8	0
SWISH (at 8 wks)	21.2	18.8	2.4	0	0

Conclusions

- Prophylactic use of 0.5 mg/5 mL dexamethasone oral solution has significantly decreased the stomatitis incidence and severity and should be considered as a new standard of care in HR+, HER2 MBC in this setting

AE, adverse events; DEX, dexamethasone; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EVE everolimus, EXE, exemestane; Gr, grade; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+, hormone receptor-positive; MW, mouth wash; NDS, Normalcy of Diet Scale; PMW, post menopausal women; Pts, patients; QID, 4 times a day; VAS, Visual Analog Scale; Wks, weeks.

For Internal Use Only

SWISH Trial: Dexamethasone-Based Mouthwash for Stomatitis

- Median time to $\geq$ Gr 2 onset was 15.5 days, incidence of new stomatitis, Gr $\geq$, plateaued at 6 wks
- Pts received everolimus 10 mg + exemestane 25 mg once daily
- 10 mL of commercially available 0.5 mg/5 mL dexamethasone oral solution to swish x 2 min, and spit QID for 8 wks, starting day 1
 - Pts completed a daily adherence log, including an oral pain (range 0-10) and normalcy of diet score

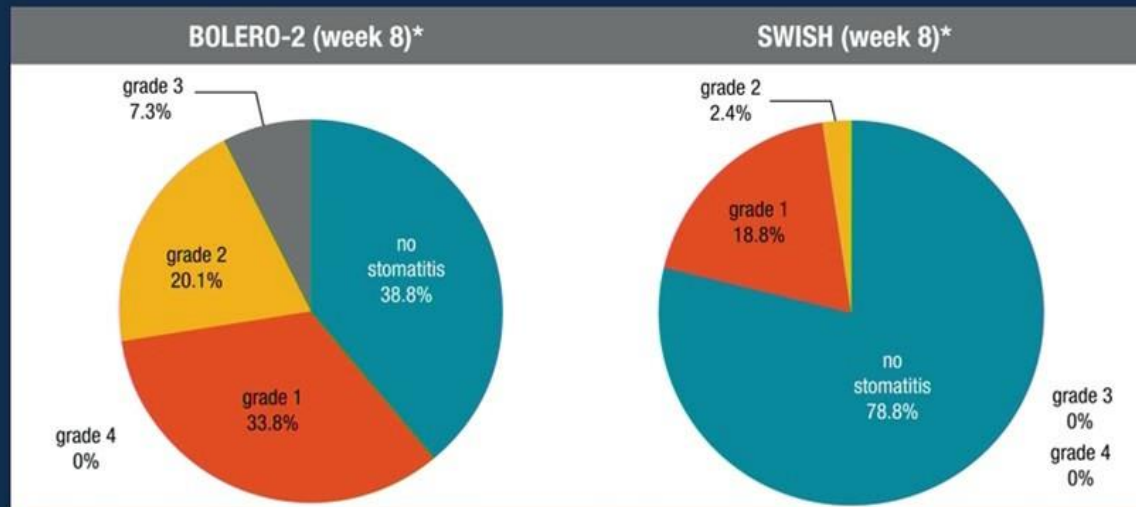
	Stomatitis Grade,%				
	No stomatitis	1	2	3	4
BOLERO-2 (total)	33	34	25	8	0
SWISH (at 8 wks)	78.8	18.8	2.4	0	0

RESULTS

Abstract 189

Incidence of Grade ≥ 2 Stomatitis by Week 8

- The incidence of grade ≥ 2 stomatitis by 8 weeks for SWISH was 2.4% (n = 2, 95% CI 0.29-8.24, $P < 0.001$) compared with 33% in BOLERO-2 over the total study duration, and 27.4% by 8 weeks (primary endpoint)



*Stomatitis assessed in SWISH in the full analysis set (N = 86) using CTCAE v4.0 + NDS and/or VAS score. BOLERO-2 stomatitis grading based on CTCAE v3.0.

BOLERO-2: Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2; CI: confidence interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NDS: Normalcy of Diet Scale; VAS: Visual Analog Scale

PRESENTED AT: **PALLIATIVE CARE IN ONCOLOGY SYMPOSIUM**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Hope S. Rugo, MD

Prophylaxe met dexamethason-mondspoelmiddel 3-4 keer per dag, verminderde of voorkwam de incidentie van stomatitis met name vooral graad ≥ 2 , stomatitis bij postmenopauzale patiënten die EVE 10 mg / EXE 25 mg voor HR +, HER2-geavanceerde of metastatische BC met elkaar vergeleken in de BOLERO-2 trial. Preventief gebruik van dexamethason-mondwassing resulteerde in een groter dan 10-voudige vermindering van de incidentie van graad ≥ 2 stomatitis gezien bij BOLERO-2 patiënten. Patiënt-gerapporteerde uitkomsten (vragenlijsten) betreffende dieet en orale pijn, ondersteund verder de werkzaamheid van de dexamethason-mondspoel.

- Dexamethason-mondspoel was goed verdragen met minimale toxiciteit.
- Deze behandeling kan hebben bijgedragen aan de gunstige dosisintensiteit van EVE / EXE, gezien in de SWISH-studie.
- Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen; De incidentie van bijwerkingen (AE's) was consistent met eerdere waarnemingen van EVE-gebaseerde therapie, en AE's in verband met corticosteroïdgebruik (bijv. Orale spier of een toename van hyperglycemie) waren minimaal.
- Een verband tussen antifungale profylaxe en stomatitis was niet duidelijk.
- **Steroïde mondspoelmiddel als profylaxe voor EVE-gerelateerde stomatitis kan een nieuwe standaard van zorg zijn voor patiënten die EVE / EXE ontvangen voor de behandeling van HR +, HER2-geavanceerde of metastatische BC**

REFERENCES

Yardley DA, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 201



Reprint van Rugo, et al



Stomatitis* verminderen?

Vraag de reprint van Rugo *et al.* aan.

Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial.

The Lancet Oncology 2017



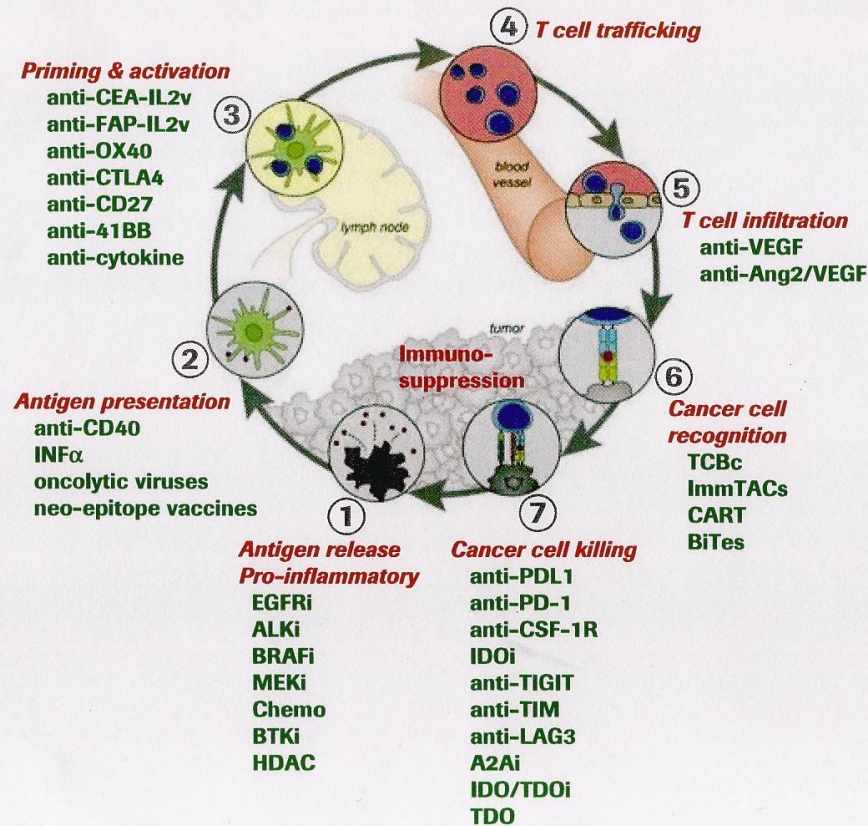
Aanvraagkaarten in de stand van Novartis



Toekomst

The wonderful world of combinations! *Tidal wave of combination data coming*

- **Cancer Immunotherapy targets and combinations may include the following:**



- Immunotherapeutics
- Targeted therapies
- SoC chemotherapies



Hot Topics 2017

Jan Ouwerkerk

Research Coördinator Oncologie

Leids Universitair Medisch Centrum



MAY 4-7, 2017
DENVER, CO - COLORADO CONVENTION CENTER