



The fight against female cancer

nieuwe medicamenteuze opties PARP- en CDK4/6remmers

Mevr. D. van der Biessen MANP
verpleegkundig specialist & PhD kandidaat

Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam
Drug Development Centre

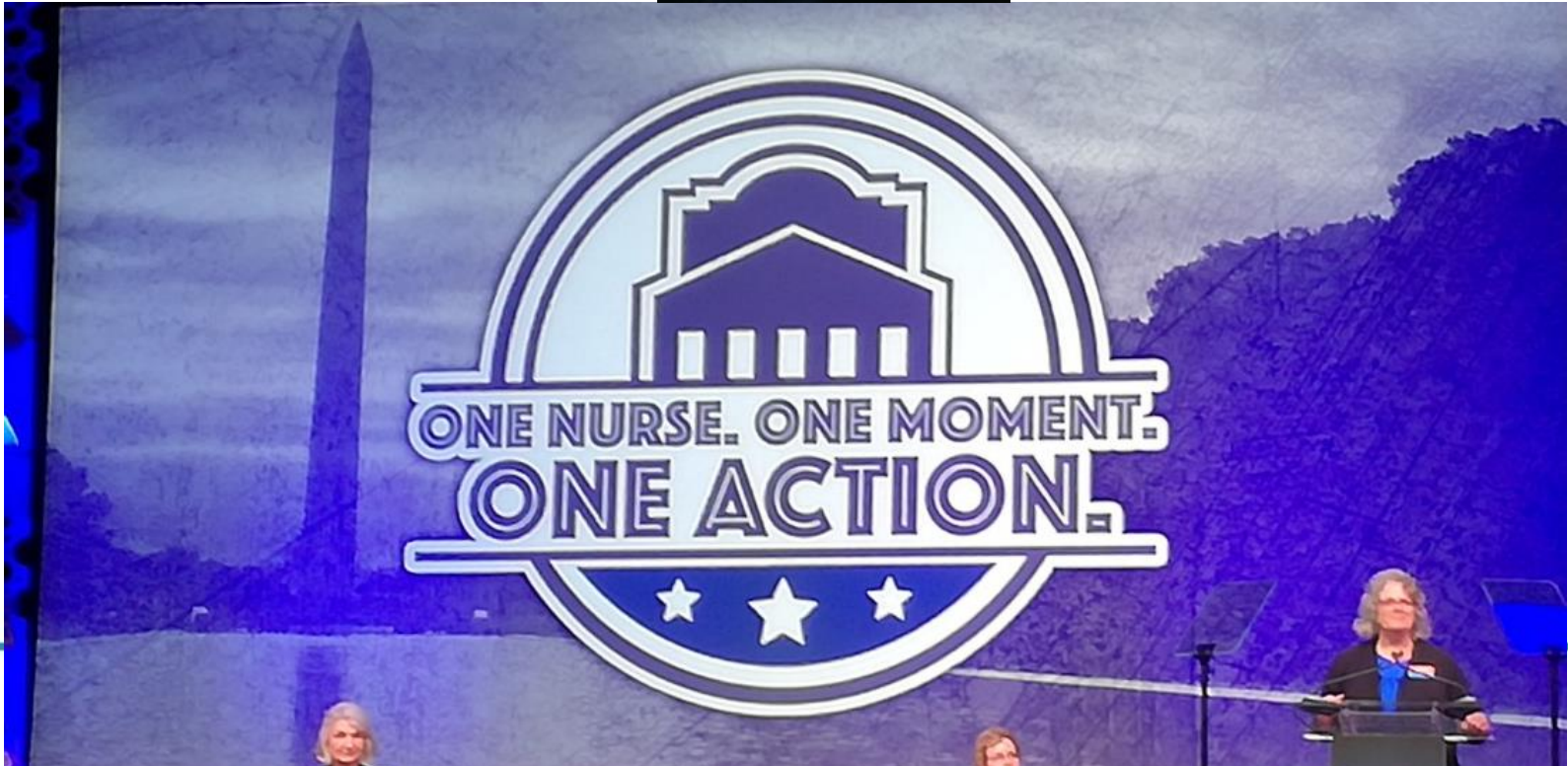




Disclosure belangen spreker

Potentiele belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Astra Zeneca Novartis Oncology
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële vergoeding)• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk...	Geen





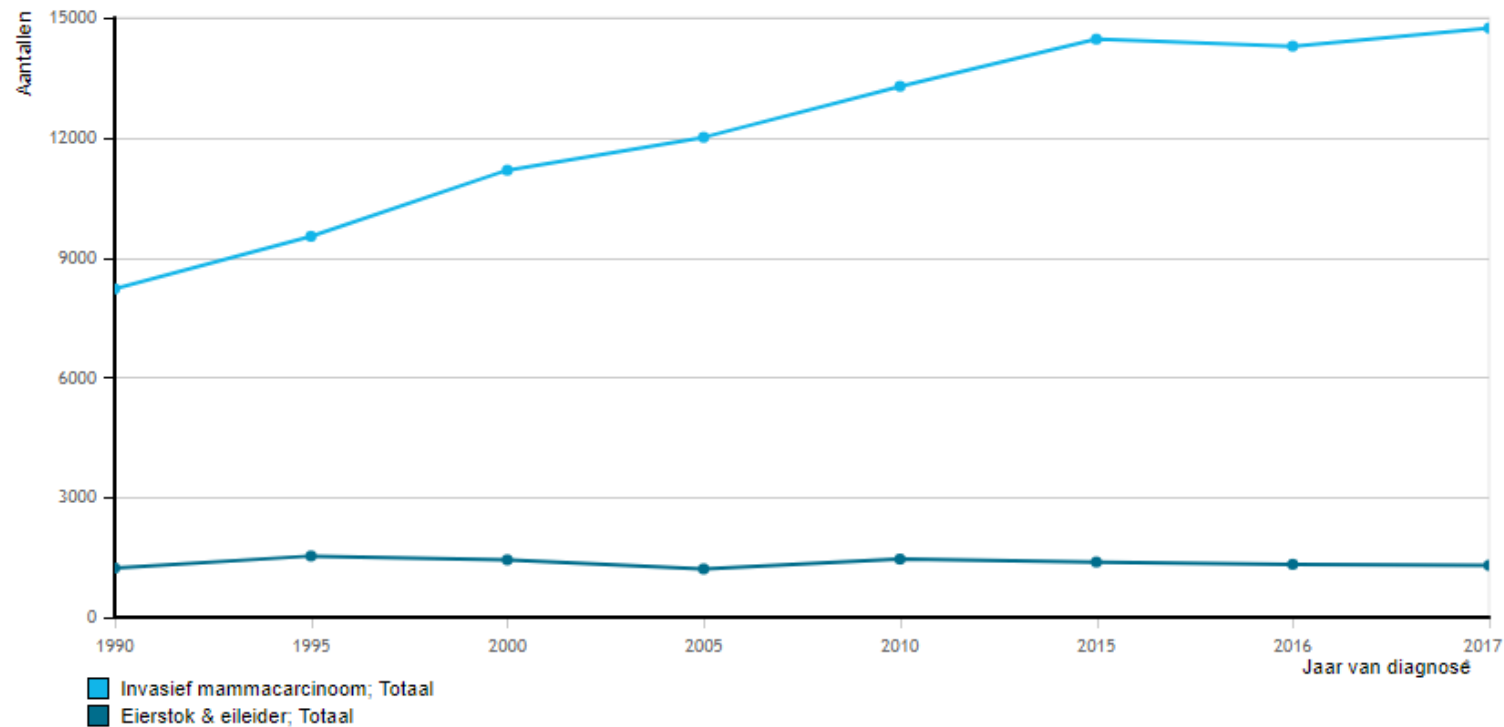
Nieuwe medicamenteuze optie

- PARP remmers
 - Epitheliaal ovarium carcinoom
 - *Mammacarcinoom in de toekomst*
- CDK4/6 remmers
 - HR+, HER2- lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker
 - Postmenopauzale vrouwen
 - 1^{ste} endocriene therapie



Verskil in incidentie in NL

Incidentie; Landelijk; Vrouw; Invasief

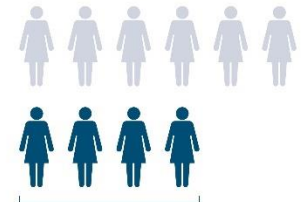


Ovariumcarcinoom

- Silent killer
- Incidentie in 2017: 1300 → 75 % uitgezaaid
- 5 jaar overleving 38 % (in 1998 31 %)
- Familiair in 10-15 %:
- **BRCA1-2 genmutatie; in combinatie met borstkanker; fout in reparatie van DNA-defecten**
 - **BRCA1 lifetime risico 30-60 %**
 - **BRCA2 lifetime risico 5-20%**
- Lynch: mismatchrepair



Approximately
15%
of OC patients have a gBRCAm,¹ while an additional
5-11%
may have a sBRCAm.²



Approximately
40%
of patients with BRCAm OC may have no relevant family history.^{2,3}




Behandeling

- Chemotherapie (sinds 1992 paclitaxel)
- Opereren
- HIPEC
- Immunotherapie
- **PARP remmers – PARP repareert fouten die ontstaan door het ontbreken van BRCA eiwitten die de cel herstellen (sinds 2015)**





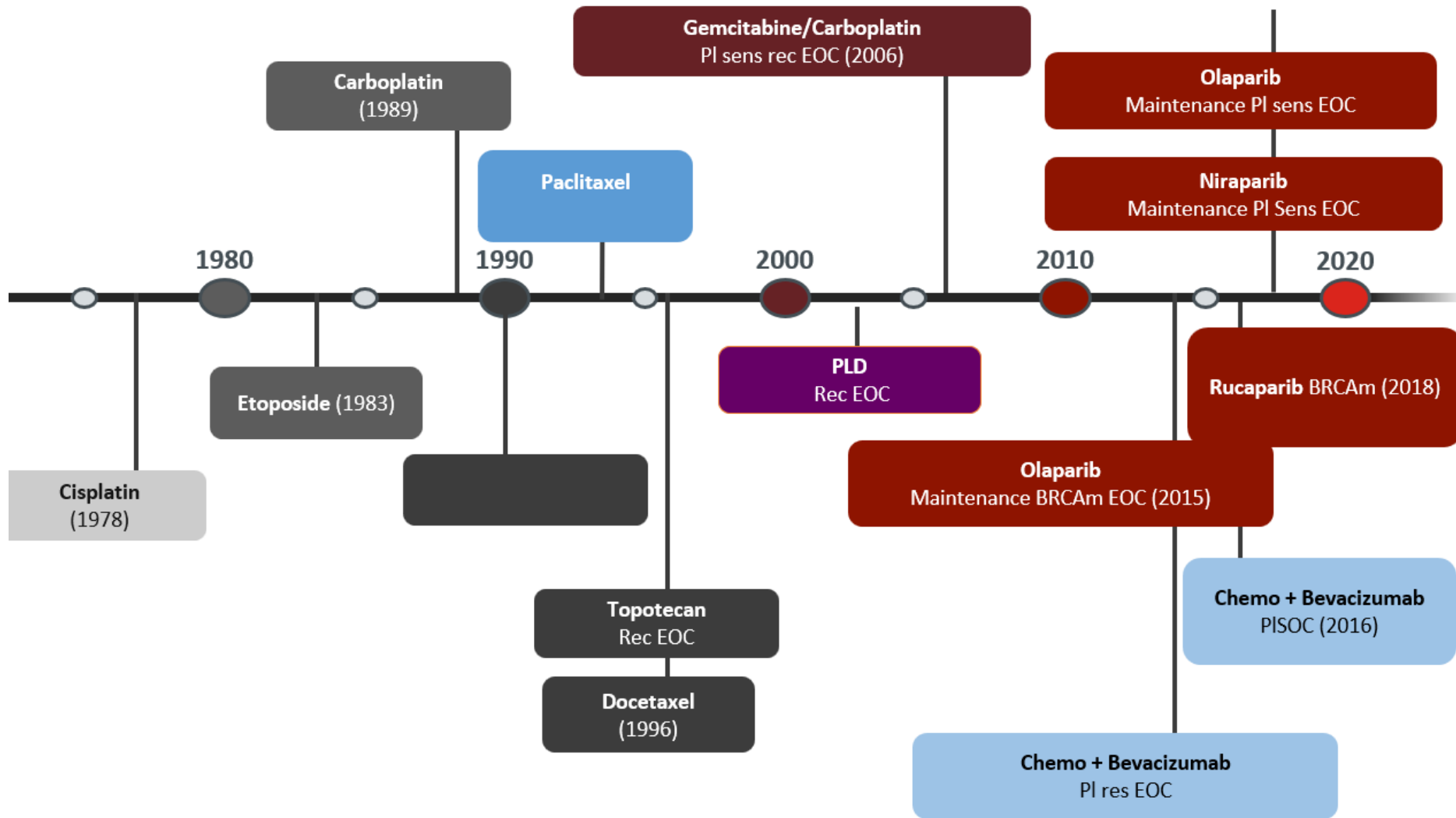
Werkingsmechanisme PARP-remmers



Science
Illustrated
PARP
INHIBITORS

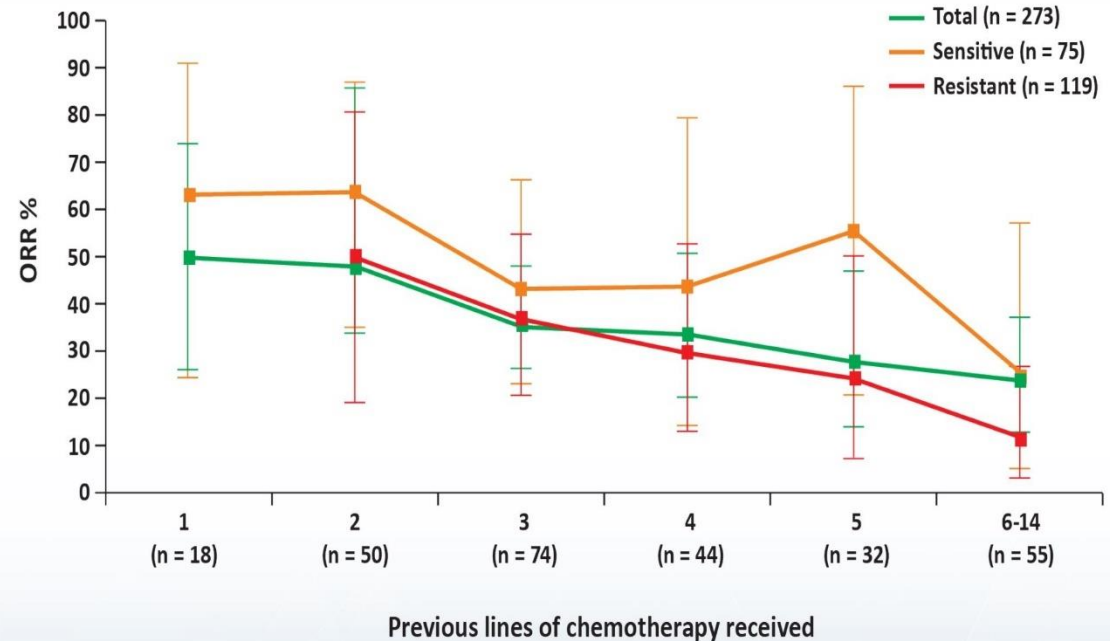


EMA



Respon op PARPi mbt aantal lijnen chemotherapie

- Lynparza (Olaparib) 2dd 400 mg in 6 prospective trials
- Used as a **treatment** line limited to mBRCA ORR 36%
- > 75% had 3 or more previous lines, RR 31%
- Platinum sensitive RR 48% vs resistant 28%
- Favourable to use early on in treatment





Olaparib, niraparib en rucaparib

- Niraparib → trombopenie
- Rucaparib → anemie
- Bijwerkingen zijn hanteerbaar

Veliparib

- Bind minder goed aan target dan olaparib, niraparib and rucaparib
- Potentieel beter te combineren met chemotherapie





PARP remmer: verschil in dosering



	Olaparib	Rucaparib	Niraparib
Beschikbare dosering	100 mg en 150 mg tablet	300 mg tablet	100 mg tablet
Dosering per dag Allen per os	300 mg, 2 maal per dag (totaal 600 mg)	600 mg, 2 maal per dag (totaal 1200 mg)	300 mg, één maal daags
Totaal aantal tabletten per dag	4	4	3





Patients First: Nursing Best Practices for the New Formulation, Dosing, and Indication of Olaparib

Patricia McLaughlin, RN, BSN, MSN, ARNP-C;^{1*} Heather Vanderploeg, RN, OCN, BSN, CBCN;¹ Jiefen Munley, MD;² Josefa Briceno, MD¹

¹AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ²AstraZeneca, Wilmington, DE, USA

*Presenting author

#2485

Bijwerkingen	Ernst en optreden	Management
Misselijk/braken	Mild/gemiddeld, gedurende de eerste maand	Geen profylaxe Standaard anti-emetica
Vermoeidheid	Mild/gemiddeld, in de eerste drie maanden 3-4% ervaart gr 3 vermoeidheid	Dosis interruptie en verlaging Zelf management: Plannen activiteiten Afleiding zoeken Oppassen bij deelname verkeer en gebruik van machines
Anemie	Komt vaak voor Graad 1-3	Uitsluiten andere oorzaak Transfusie Dosis interruptie en verlaging Suppletie: ijzer, foliumzuur, vit B12, <i>erythropoietin stimulerende middelen</i>



Patients First: Nursing Best Practices for the New Formulation, Dosing, and Indication of Olaparib

Patricia McLaughlin, RN, BSN, MSN, ARNP-C;^{1*} Heather Vanderploeg, RN, OCN, BSN, CBCN;¹ Jiefen Munley, MD;² Josefa Briceno, MD¹

¹AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ²AstraZeneca, Wilmington, DE, USA

*Presenting author

#2485

ijis

Speciale populatie	Management
Lever falen	Mild tot gemiddeld: geen dosis reductie Ernstig: geen data beschikbaar
Nierfalen	eGFR 30-50: dosering aanpassen ¹ Onder de 30: geen data beschikbaar
Vrouwen die in staat zijn om kinderen te krijgen	Anticonceptie tot 6 maanden na dosering
Vrouwen die borstvoeding geven	Geen borstvoeding geven tot 1 maand na dosering
CYP3A-REMMER gebruiker ¹	Overwegen alternatief middel Indien geen alternatief: <u>Gebruik sterke CYP3A-remmer</u> → dosering Olaparib verlagen naar 2 maal daags 100 mg Gebruik milde CYP3A-remmer → dosering Olaparib verlagen naar 2 maal daags 150 mg





Casuïstiek

- Mevr Jansen
 - Nu 65 jaar
 - BRCA2 mutatie
 - Eerste recidief OvC, platinum gevoelig
- 2011: fase-I studie gevolgd door maintenance
- 10 mei 2018 → complete respons, CA125 = 10
- Claudicatio klachten: geen relatie tot olaparib, wel tot leefstijl (roken en overgewicht)

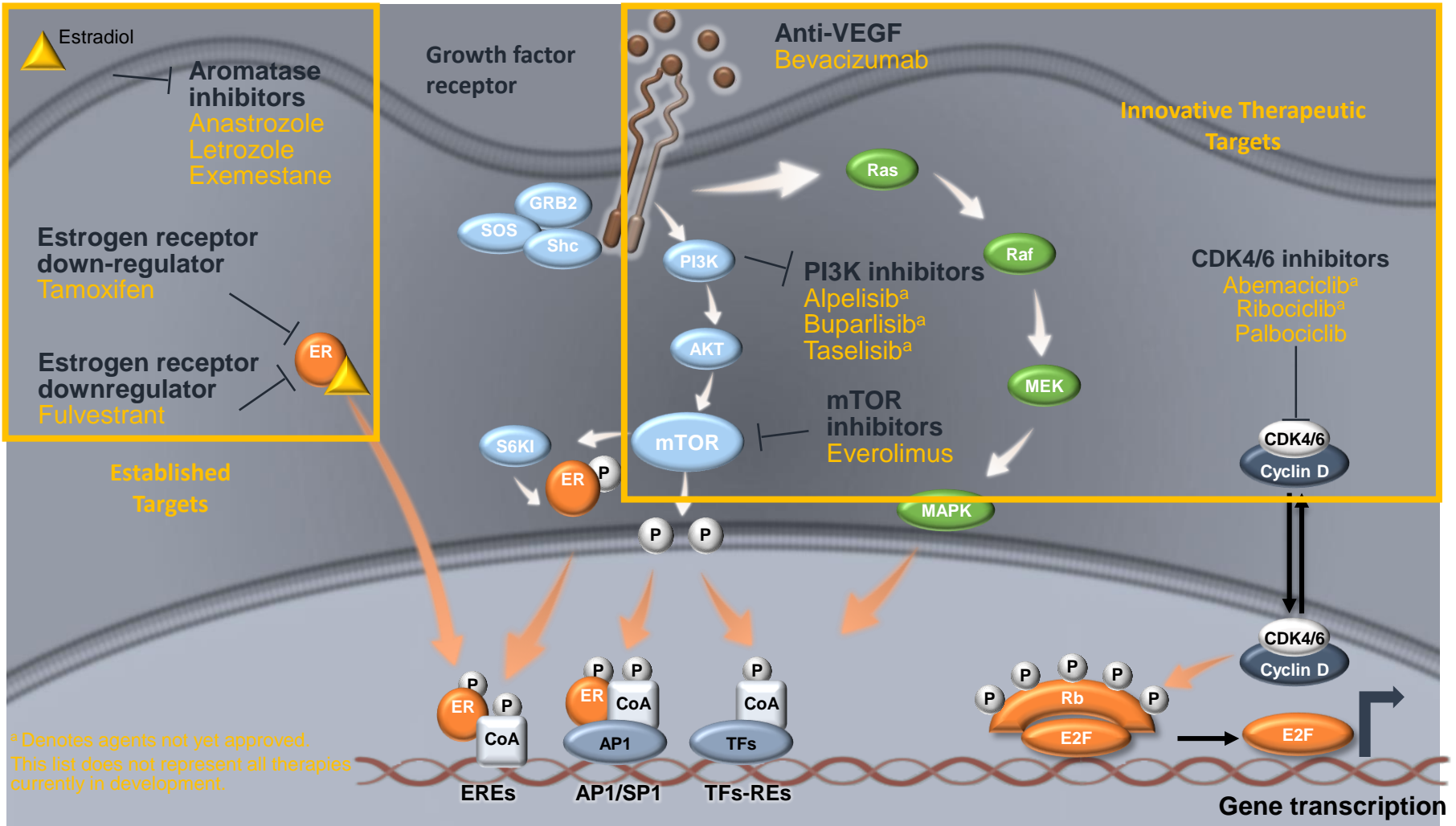


Nieuwe medicamenteuze optie

- PARP remmers
 - Epitheliaal ovarium carcinoom
- CDK4/6 remmers
 - HR+, HER2- lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker
 - Postmenopauzale vrouwen
 - 1^{ste} endocriene therapie

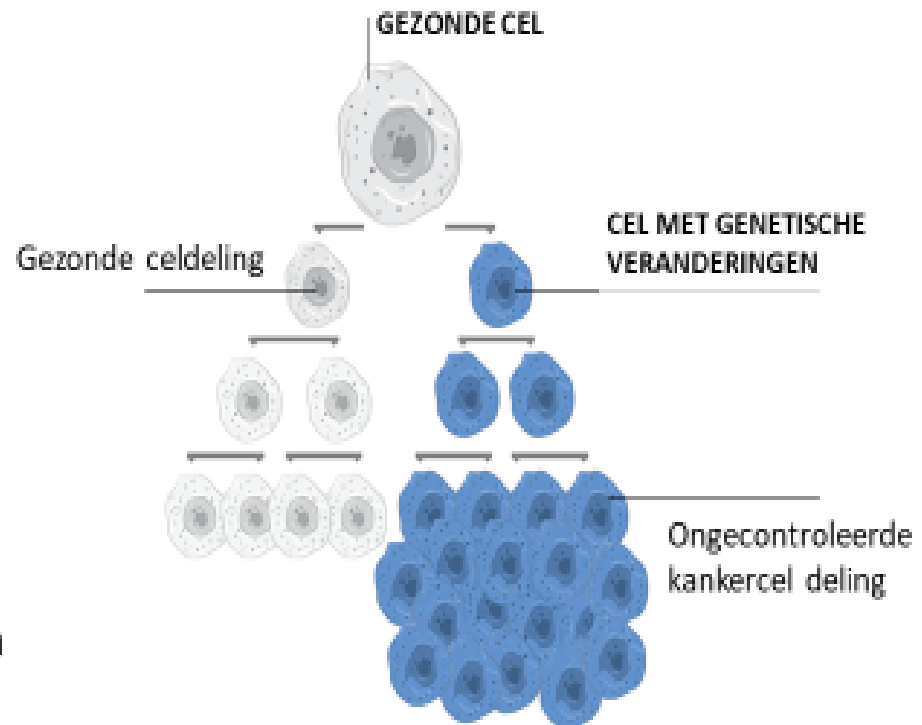


Selected Molecular Targets in HR+, HER2– Advanced Breast Cancer



CDK, cyclin-dependent kinase; ER, estrogen receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphatidylinositol-3 kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor receptor.
Data from 1. Osborne CK, et al. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247; 2. Yamamoto-Ibusuki M, et al. *BMC Med.* 2015;13:137.

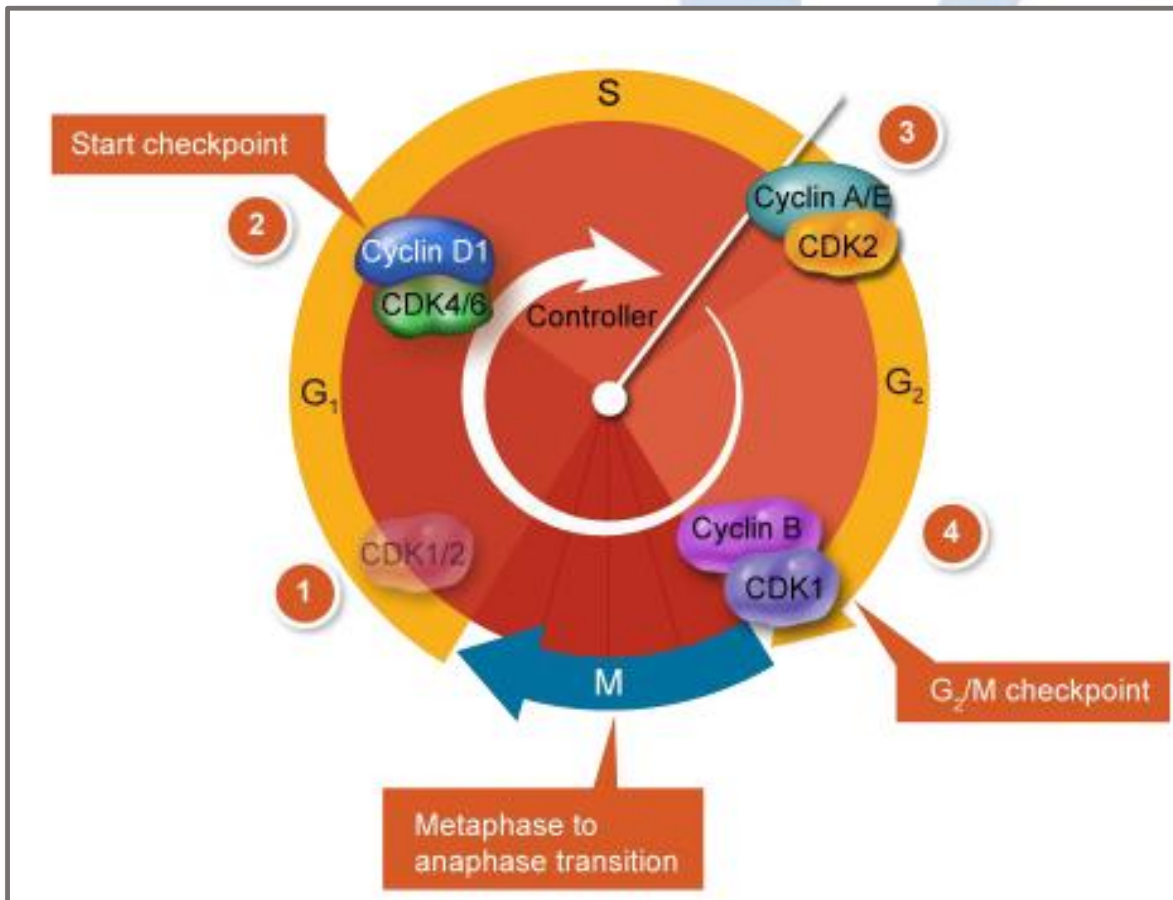
Ontstaan kanker in relatie tot overactieve CDK4/6



- Bij veel kankers zijn de CDK4/6-enzymen **overactief** door genetische veranderingen
- Door overactieve CDK4/6-enzymen delen (kanker)cellen te snel en ontstaat er een tumor



CDKs en Cyclines bij celdeling





Beschikbaar in Nederland



- Palbociclib (Ibrance®)
 - 1 capsule per dag gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust
- Ribociclib (Kisqali®)
 - 3 tabletten per dag gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust
- Beiden in combinatie met anti-hormonale therapie
 - Aromataseremmers (Femara® of Arimidex®); dagelijkse inname
 - Fulvestrant - Faslodex®; maandelijkse injectie in bilspier





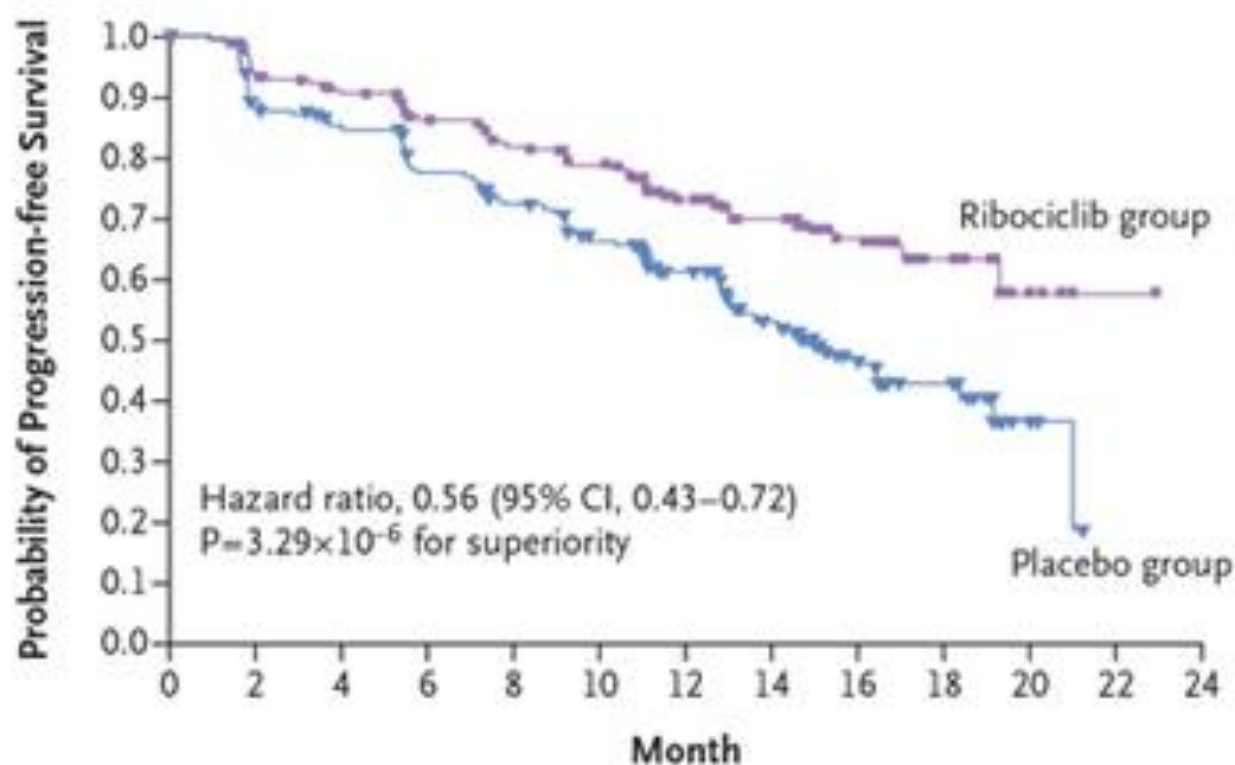
Onderzoek naar CDK4/6-remmers: SONIA-studie



- Verschil tussen het gebruik van palbociclib en ribociclib
- Kwaliteit van leven
- Impact van de behandeling op het leven van de patiënt (belasting, werk, dagelijkse dingen doen, enzovoorts)



PFS in MONALEESA-2



No. at Risk

Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

From *N Engl J Med*, Hortobagyi GN, et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer, 375., 1738-1748. Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

- Monitoring and Management of Adverse Events Associated With Ribociclib Combination Therapy in Patients With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer

Michele Britto, RN, NorthShore University Health System, Evanston, IL



	WEEK 1	WEEK 2	WEEK 3	WEEK 4
RIBOCICLIB 600 mg eenmaal daags 21 achtereenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen geen behandeling				Geen ribociclib
Een aromataseremmer letrozol 2,5 mg of een andere aromatase- remmer				

- Ribociclib kan ingenomen worden mét en zonder voedsel
- Het liefst 's morgens innemen
- Grapefruit(sap) en granaatappel(sap) vermijden (CYP3A)

Meest voorkomende bijwerkingen[§]

ALLE GRADEN*		GRAAD 1/2 (%)		GRAAD 3/4 (%)#	
■ Placebo + letrozol ■ Toename incidentie KISQALI + letrozol Percentage geeft incidentie KISQALI + letrozol aan.		KISQALI + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=330)	KISQALI + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=330)
neutropenie	74%	15	4	60	1
misselijkheid	52%	50	28	2	1
vermoeidheid	37%	35	29	2	1
diarree	35%	34	21	1	1
leukopenie	33%	12	3	21	1
alopecia	33%	33	16	0	0
braken	29%	25	15	4	1
constipatie	25%	24	19	1	0
hoofdpijn	22%	22	19	<1	<1
huiduitslag	20%	19	8	1	0
rugpijn	20%	18	18	2	<1

[§] Waarvan de frequentie voor KISQALI plus letrozol hoger was dan de frequentie voor letrozol alleen.

* $\geq 20\%$ voor KISQALI + letrozol

Aanvullende graad 3/4-bijwerkingen met incidentie $\geq 2\%$: afwijkende leverfunctietesten (10%) en lymfopenie (7%).





Start en herstel belangrijke bijwerkingen



NEUTROPENIE

Mediane start: 16 dagen
Mediane herstel*:
15 dagen
Febriële neutropenie
1,5%



GRAAD 3/4 ALAT/ASAT VERHOOGING

Mediane start: 57 dagen
Mediane herstel‡: 24 dagen

start

week 2

week 4

week 6

week 8

week 10

CYCLUS 1

CYCLUS 2

CYCLUS 3

* Van graad ≥ 3 tot normalisatie of graad ≤ 2

‡ Tot normalisatie of graad ≤ 2

- Van de patiënten die met ribociclib + AI behandeld werden, werd bij 44,6% de dosering verlaagd en stopte 7,5% definitief met de behandeling.

	CYCLUS 1	CYCLUS 2	CYCLUS 3-6
BLOEDONDERZOEK			
CBC[†] LFT[†]	Voor behandeling en op dag 14	Dag 1 en op dag 14	Dag 1
Elektrolyten[†]	Voor de start van de behandeling	Dag 1	
Hart			
ECG^{#†}	Voor behandeling en op dag 14	Dag 1	Op klinische indicatie

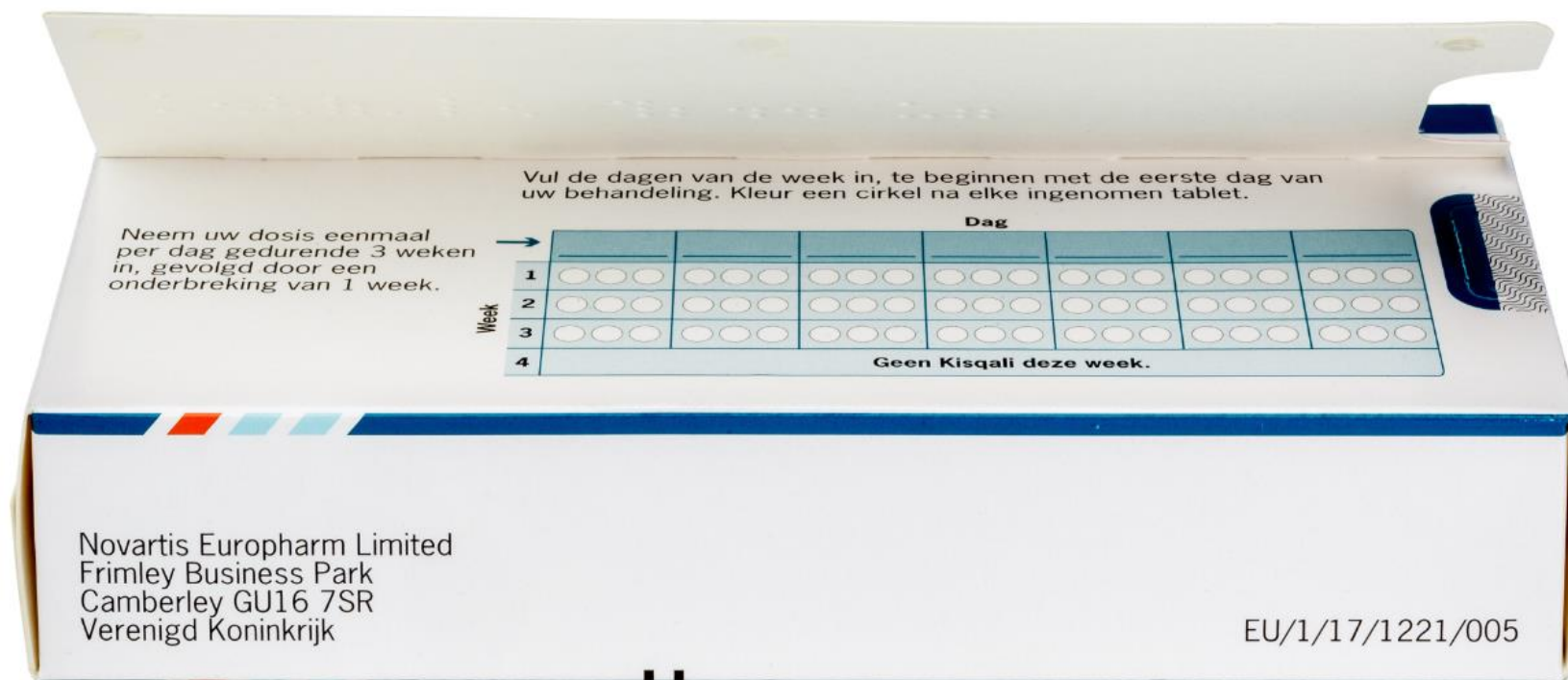
Naast bovengenoemd schema en na cyclus 6 op klinische indicatie.

Alleen behandeling starten indien QTcF-waarde <450 msec. Eventuele elektrolytstoornissen dienen te worden gecorrigeerd voor (her)start van de behandeling.

† CBC: volledig bloedbeeld; LFT: leverfunctietest; elektrolyten: inclusief kalium, calcium, fosfor en magnesium; ECG: electrocardiogram



Verpakking met kalender





Role of Oncology Nurses in Patient Education for Improving Treatment Adherence and Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer

Patricia Ramos, RN, OCN, Redlands Community Hospital, Redlands, CA



Oncologie verpleegkundigen: 1^{ste} eerste aanspreekpunt tav symptomen, bijwerkingen en interacties

- Daarom van belang: baseline klachten systematisch noteren
- Open communicatie
- Werk samen, bijvoorbeeld met apotheker
- Geef doseer kalender mee
- Noteer bijwerkingen en aanvullende medicatie
- Zorg voor ondersteuning, zodat patient behandeling volhoudt
- Therapietrouw is van belang voor succes behandeling



Conclusie

- PARP remmers & CDK4/6 remmers kunnen klinisch voordeel opleveren voor patiënten
- Bijwerkingen zijn hanteerbaar

Rol oncologie verpleegkundigen:

- Ondersteunen zelf management ter bevordering van de kwaliteit van leven
- Bewust zijn van bijwerkingen → zo nodig onderbreken of verlagen van dosering in overleg met behandelaar
- **Stimuleer patiënten deel te nemen aan onderzoek**

