

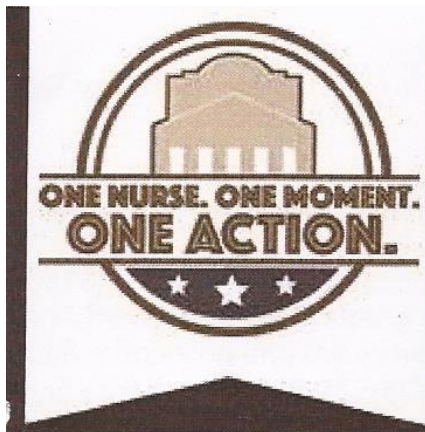


Hot Topics 2018

Stichting Oncowijs




Jan Ouwerkerk
Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum





Disclosure belangen spreker

Potentiele belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Spreker / adviesraad
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële vergoeding)• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk...	<ul style="list-style-type: none">- Adviesraad: Vifor-Pharma Roche- Spreker: Boehringer Ing. 





43ste ONS Congres 17 – 20 mei 2018



Washington DC, USA





Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2015

Ramucirumab

Pembrolizumab

Lenvatinib

Palbociclib

Obinutuzumab

Tegaderm IV Port dressing

Cyramza[®] Lilly

Keytruda[®] Merck (MSD)

Lenvima[®] Eisai

Ibrance[®] Pfizer

Gazyvaro[®] Roche

Tegaderm CHG[™] 3M





Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2016

Trifluridine+Tipiracil

Ceritinib

Alectinib

Vasculair Imaging

Lonsurf

Zykadia[®]

Alecensa[®]

Veinsite[™]

Servier

Novartis Oncology

Roche

Vuetek Scientific





Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2017

Atezoluzimab

Cabozantinib

Ribociclib

Olaratumab

Neputant/palonosetron

Tecentriq[®]

Cabometyx[®]

Kisqali[®]

Lynparza[®]

Akynzeo[®]

Roche

Ipsen

Novartis

Lilly

Vifor Pharma





Nieuwe ontwikkelingen in de USA in 2018

Irinotecan Liposome
Durvalumab
Apalutamide
Naloxegol

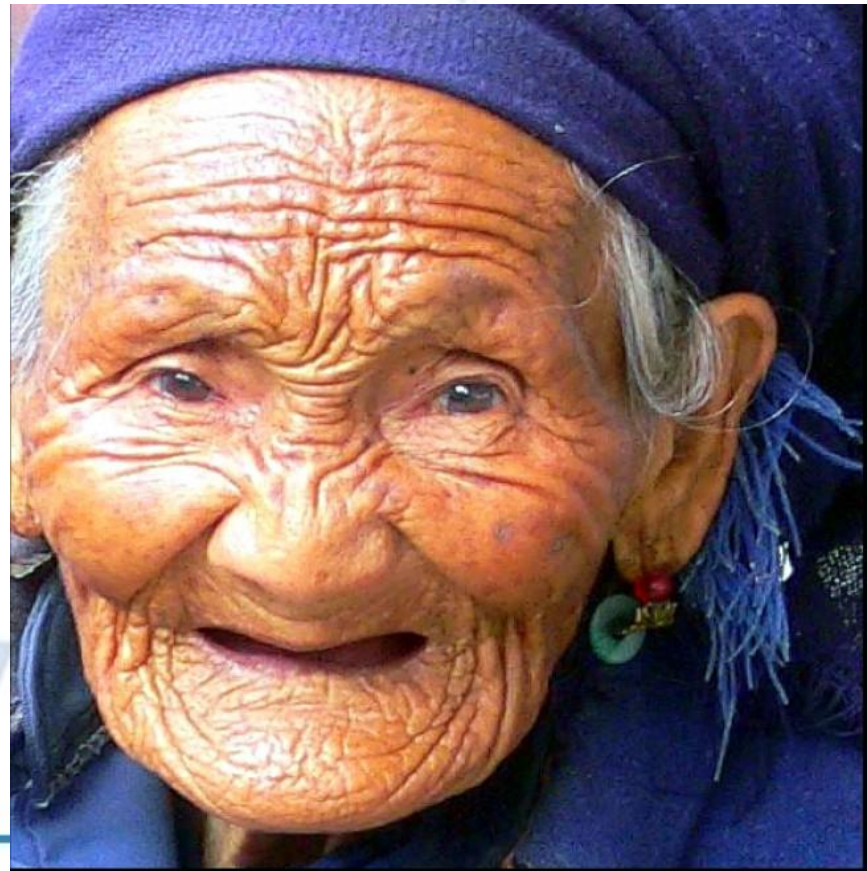
Onivyde®
Imfinzi®
Erleada®
Moventig®

Shire
AstraZeneca
Janssen Oncologie
Kyowa Kirin



Second law of oncology

- The tumor has to shrink faster than the patient







Oncologieverpleegkundigen/ Verpleegkundig specialisten in de gehele wereld belangrijk!



- Oncologie Verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten belangrijk voor onderwijs en training
- Verstrek immuno-oncologieonderwijs aan patiënten en zorgverleners
- Vergemakkelijk de communicatie tussen patiënten en uw kantoor of afdeling via een persoonlijk patiënten team
- Hulp bij het opleiden van patiënten bij het vroegtijdig identificeren van immuun gemedieerde bijwerkingen





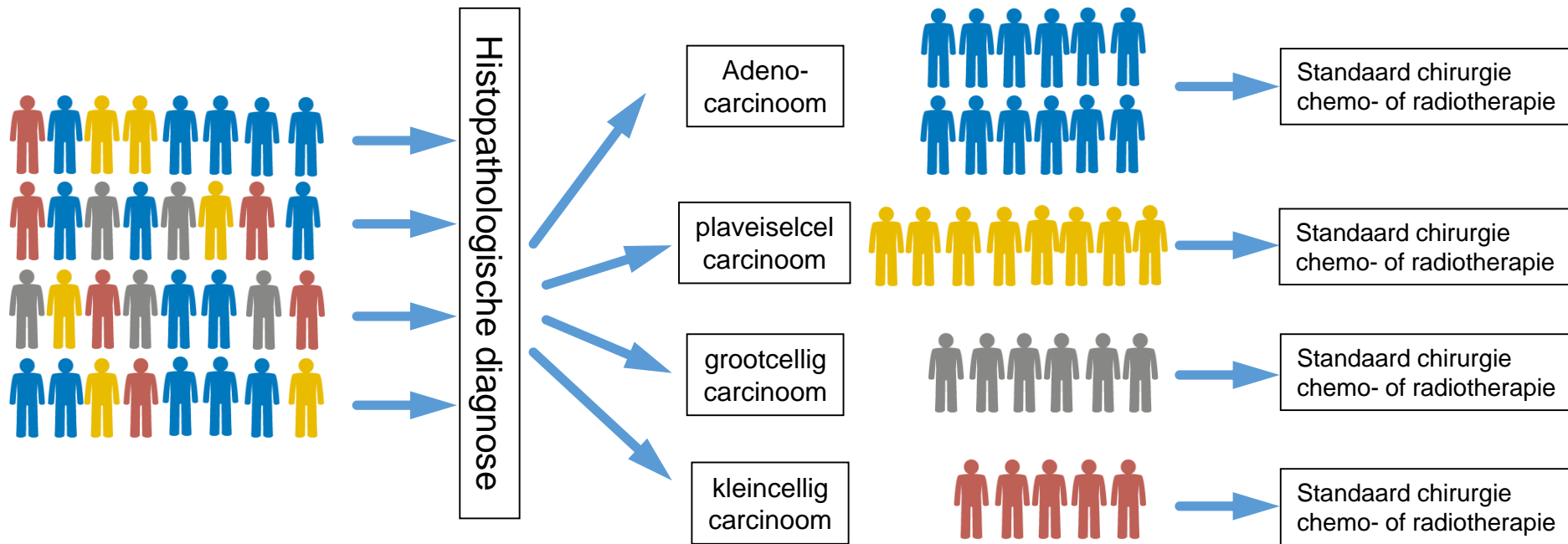
Klassieke pathologie: behandelkeuze op basis van histologie

kankerpatiënten

diagnose

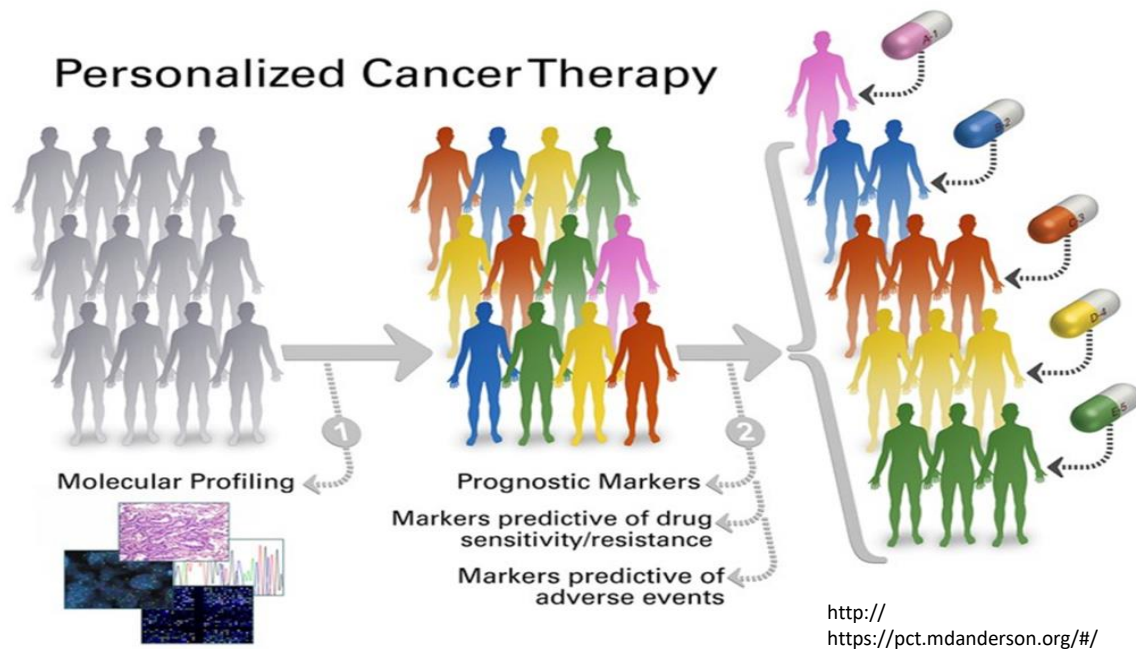
Selectie voor behandeling

therapie



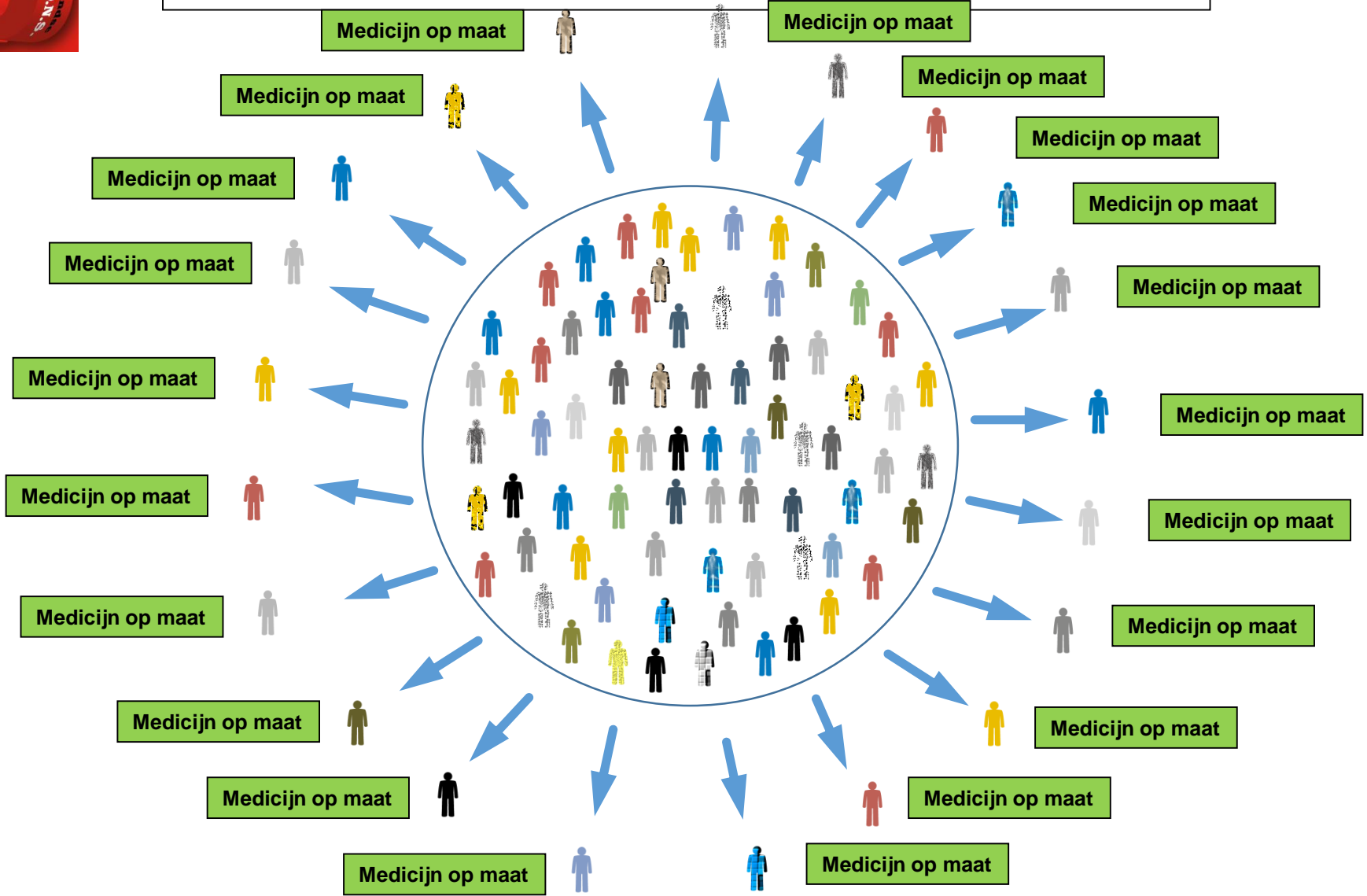
Moleculaire Pathologie

Tumor-specifieke predictieve moleculaire markers (molecular profiling)



Targeted therapy – personalized medicine – therapie op maat

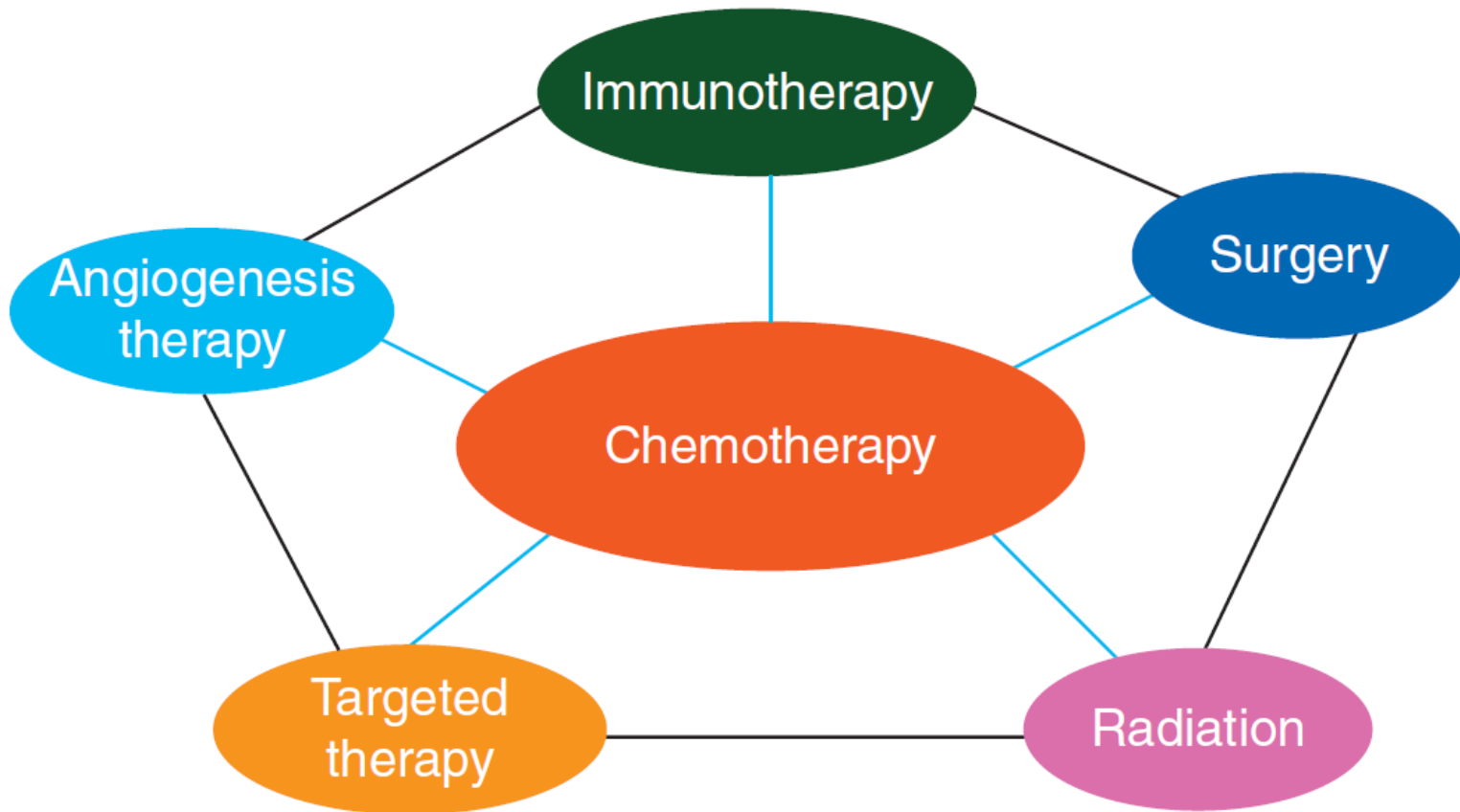
Moleculaire Pathologie > tumor mutatie profiel > individuele therapie op maat 2018

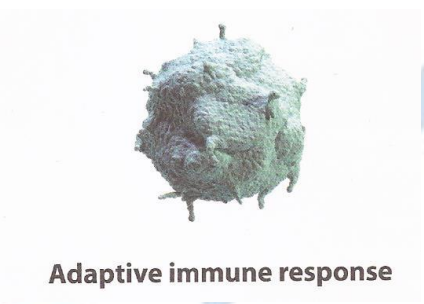
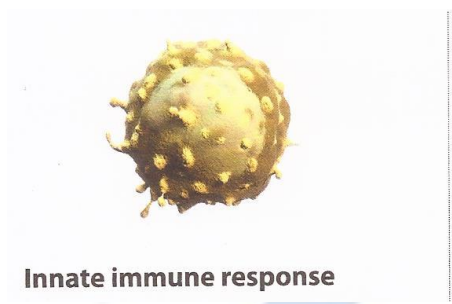
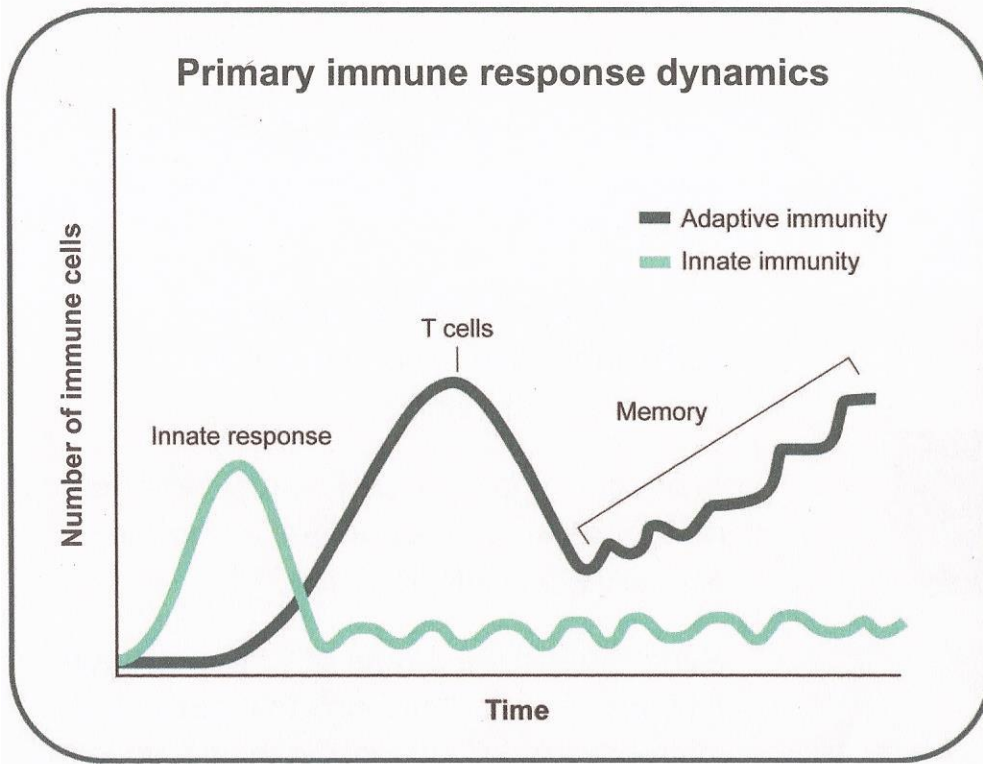


Elke kleur = andere mutatie en ander medicijn op maat

Elke pijl = moleculaire test

Steeds meer mogelijkheden voor (gecombineerde) behandeling







Nieuwe Medicatie in 2018

 **IMFINZI™**
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



 Pr **onivyde®**
irinotecan liposome
for injection

 **Erleada™**
(apalutamide) tablets

 **movantik®**
(naloxegol) 25 mg tablets



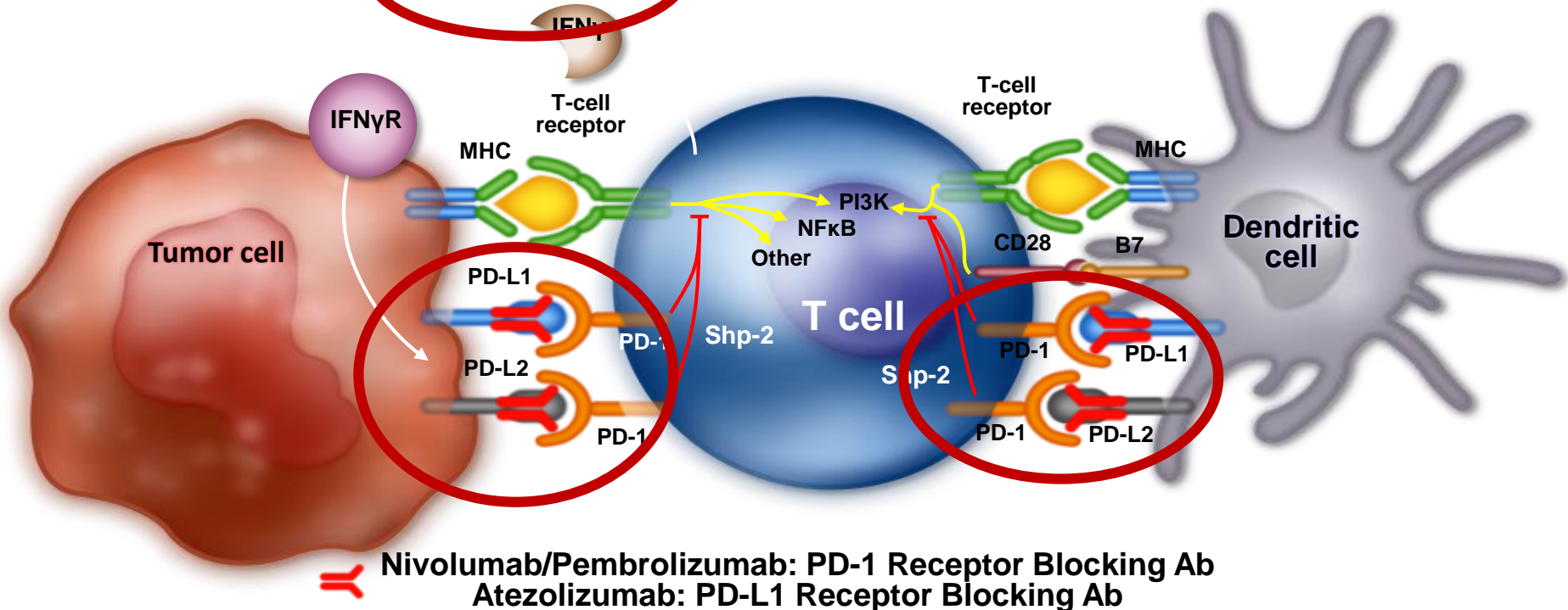


Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies: Mechanisme van actie

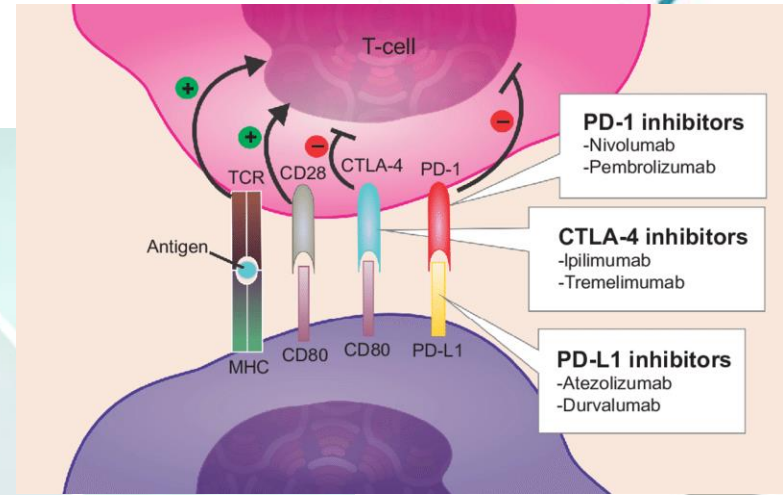
- PD-1-expressie op tumor-infiltrerende lymfocyten gaat gepaard met verminderde cytokineproductie en effectorfunctie

Goedgekeurde medicijnen:

- **Nivolumab / pembrolizumab** bindt PD-1-receptoren op T-cellen en verstoort negatieve signalering veroorzaakt door PD-L1 / PD-L2 om de antitumorfunctie van T-cellen te herstellen
- **Atezolizumab / Durvalumab** bindt PD-L1 receptors

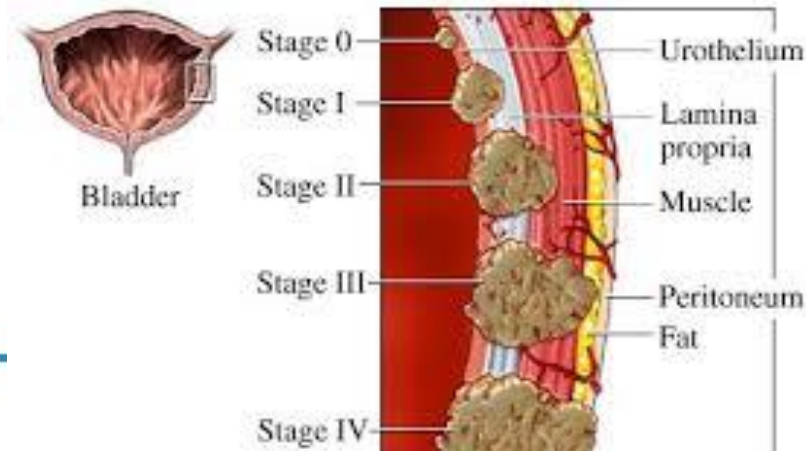


Durvalumab / Imfinzi®



Durvalumab / Imfinzi®

- IMFINZI is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheel carcinoom die:
- progressie van de ziekte hebben tijdens of volgend op platina-bevattende chemotherapie
- Progressie van de ziekte hebben binnen 12 maanden na neo-adjuvante of adjuvante behandeling met platina bevattende chemotherapie



Durvalumab / Imfinzi®



- IMFINZI is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een **niet resectabel Stadium III kleincellig long kanker (NSCLC)** waarbij de ziekte niet progressief is gevorderd na gelijktijdige chemotherapie op basis van cis-platinum en bestralingstherapie



Durvalumab blokkeert PD-L1 binding naar PD-1 en CD80

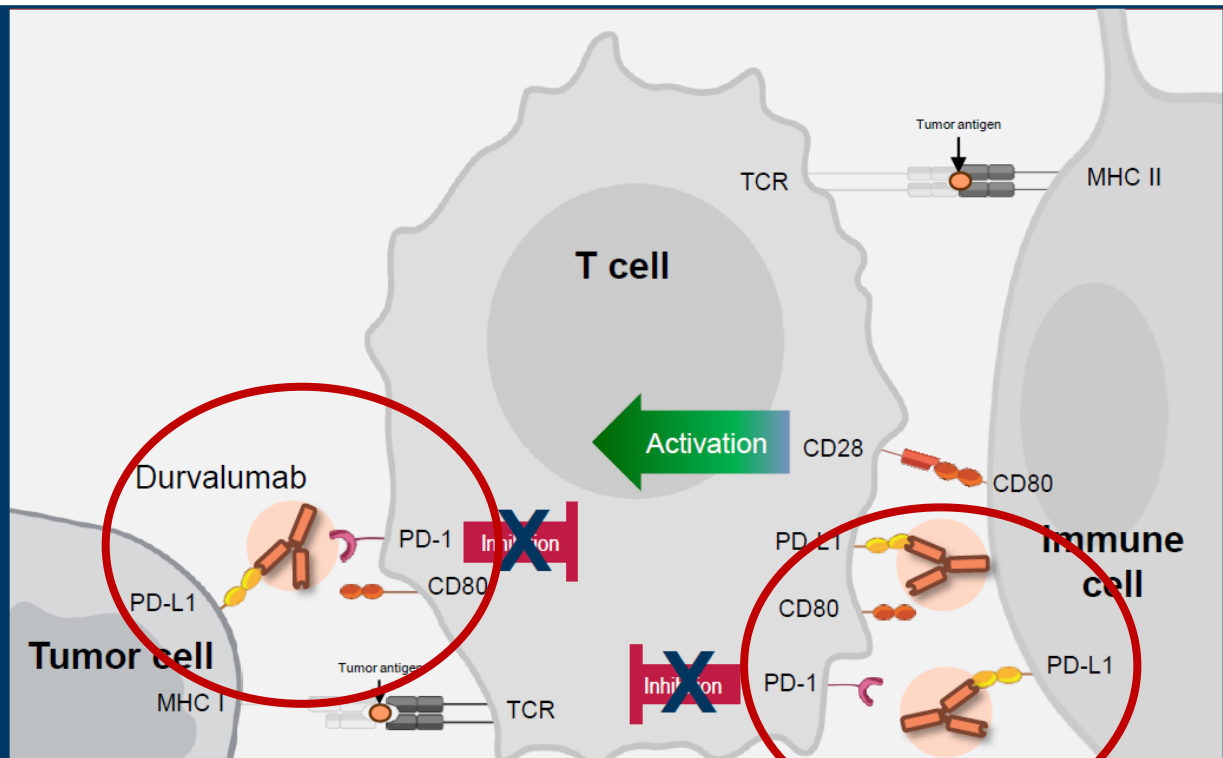


Durvalumab¹

Human IgG1 mAb,
 engineered to prevent
 antibody-dependent
 cell-mediated cytotoxicity

Blocks PD-1-mediated
 inhibitory signalling

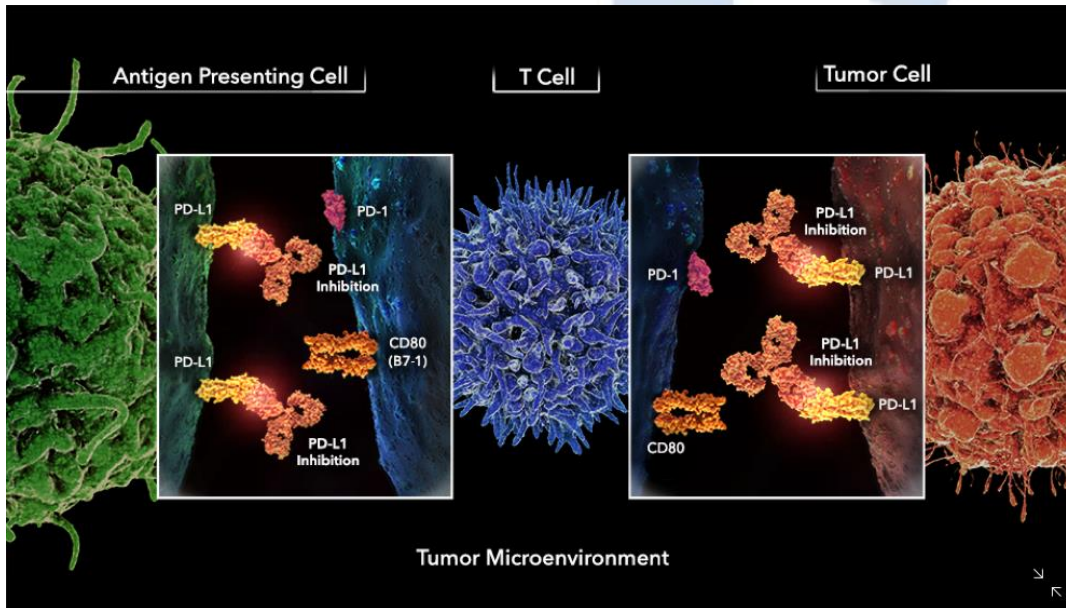
Enhances effector T-cell
 function and tumor cell
 killing



mAb, monoclonal antibody; MHC, major histocompatibility complex; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1; TCR, T-cell receptor
 1. Stewart, P. et al. Cancer Immunol Res 2015;3:1052-62

Werkingsmechanisme van Durvalumab PD-L1 inhibitor

- IMFINZI® (durvalumab) blokkeert de interactie van PD-L1 met PD-1 en CD80¹

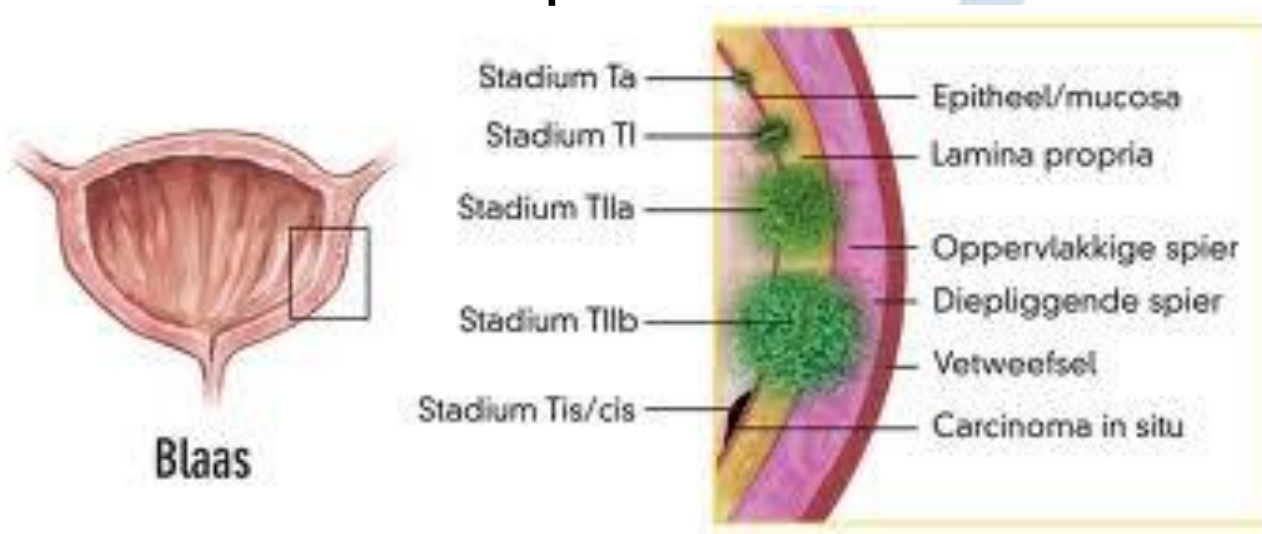


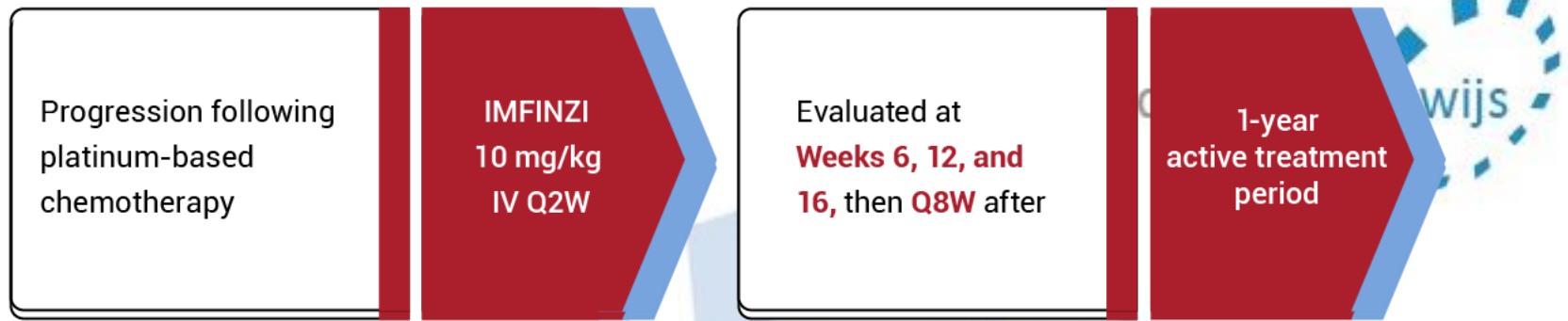
- IMFINZI is een menselijk immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) monoklonaal antilichaam dat de interactie van PD-L1 met PD-1 en CD80 blokkeert
- Blokkering van interacties tussen PD-L1 / PD-1 en PD-L1 / CD80 maakt de remming van immuun responsen vrij, zonder antilichaamafhankelijke door cellen gemedieerde cytotoxiciteit (ADCC)
- te induceren PD-L1-blokkade met IMFINZI leidde tot verhoogde T-celactivatie in vitro en verminderde tumorgrootte in mede-geïnformeerde menselijke tumor en immuuncellen xenograft muismodellen

1. IMFINZI Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018

Study Design

Een Fase I / II, globaal, multicenter, open-label onderzoek van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcel carcinoom die progressie vertoonden tijdens of na een op platina gebaseerde therapie¹





- 182 patiënten hadden IMFINZI ≥ 13 weken vóór de uiterste datum geïnitieerd¹
- Patiënten werden gepland om IMFINZI te ontvangen gedurende 1 jaar of tot onaanvaardbare toxiciteit of progressieve ziekte¹
- Tumoren werden beoordeeld in week 6, 12 en 16, daarna elke 8 weken gedurende het eerste jaar en daarna elke 12 weken¹
- Als progressie optreedt na de actieve behandelingsperiode van 1 jaar, werd aan de patiënten opnieuw behandeling aangeboden met IMFINZI voor 1 extra jaar²

Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (n=182)¹

67

Median age (years)



72%
Male



28%
Female

35% had
≥2 prior lines
of systemic
therapy¹

Prior therapies for advanced disease



Cisplatin **70%**

Carboplatin **30%**

≥2 prior lines **35%**

ECOG performance status



0 **34%**

1 **66%**

Metastases



Visceral **66%** (34% Liver)

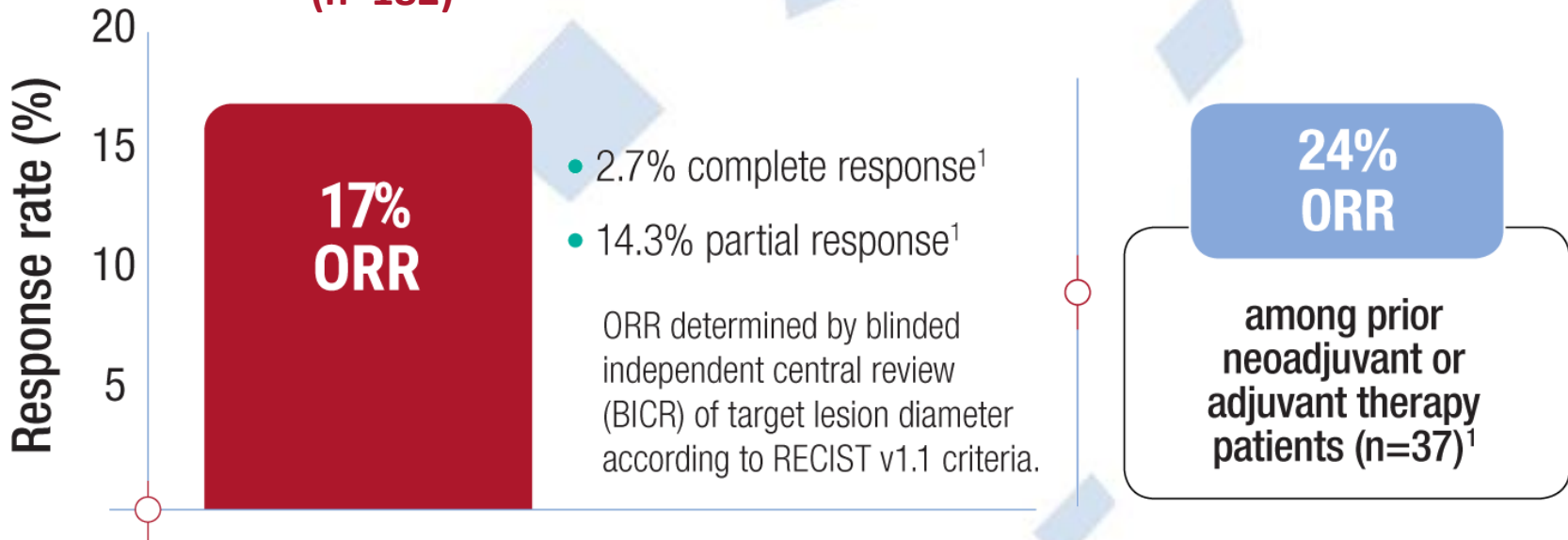
Lymph-node-only **13%**



Effectiviteit Complete respons en Partiele respons

Stichting Oncowijs

Overall response rate (ORR) across all patients (n=182)¹



Median duration of response not yet reached

Median time to response was

6 WEEKS*²
(3 cycles)

- 45% of responses lasted for ≥ 6 months¹
- 16% of responses lasted for ≥ 12 months¹
- Median duration of follow-up was 5.6 months¹

PACIFIC: Study Design

Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, International Study

- Patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC who have not progressed following definitive platinum-based cCRT (≥ 2 cycles)
- 18 years or older
- WHO PS score 0 or 1
- Estimated life expectancy of ≥ 12 weeks
- Archived tissue was collected

All-comers population

1–42 days
post-cCRT

R

Durvalumab
10 mg/kg q2w for
up to 12 months
N=476

2:1 randomization,
stratified by age, sex,
and smoking history
N=713

Placebo
10 mg/kg q2w for
up to 12 months
N=237

Co-primary endpoints

- PFS by BICR using RECIST v1.1*
- OS

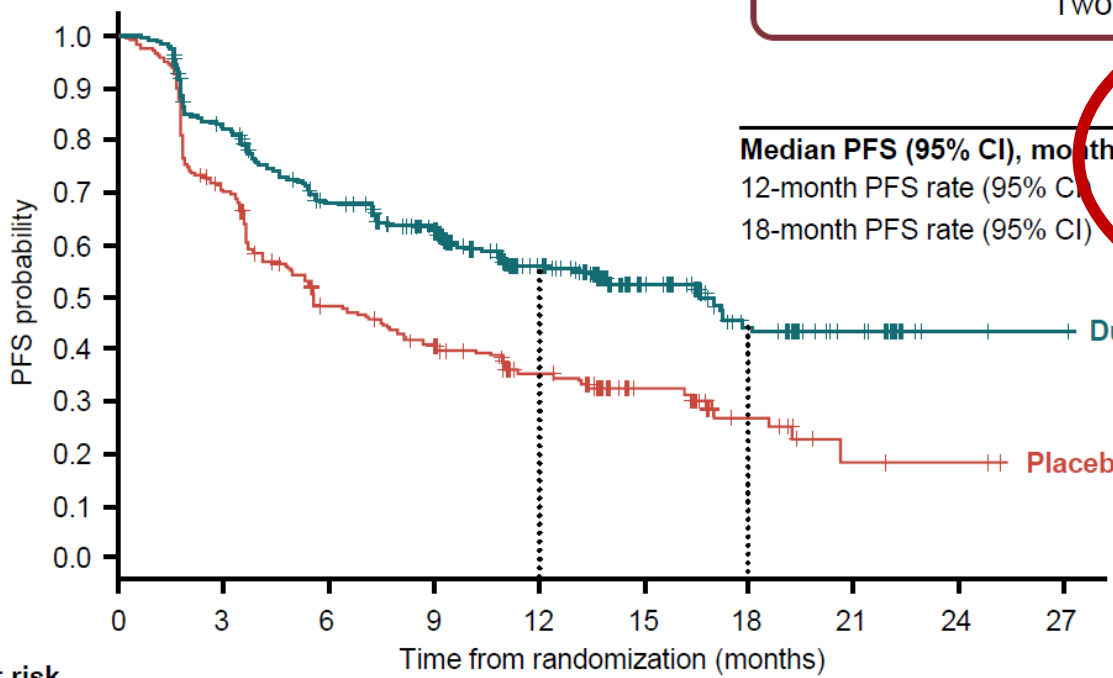
Key secondary endpoints

- ORR (per BICR)
- DoR (per BICR)
- Safety and tolerability
- PROs

*Defined as the time from randomization (which occurred up to 6 weeks post-cCRT) to the first documented event of tumor progression or death in the absence of progression.
ClinicalTrials.gov number: NCT02125461 BICR, blinded independent central review; cCRT, concurrent chemoradiation therapy; DoR, duration of response; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PROs, patient-reported outcomes; PS, performance status; q2w, every 2 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO, World Health Organization

PFS by BICR (Primary Endpoint; ITT)

Stratified hazard ratio, 0.52 (95% CI, 0.42–0.65)
 Two-sided P < 0.0001



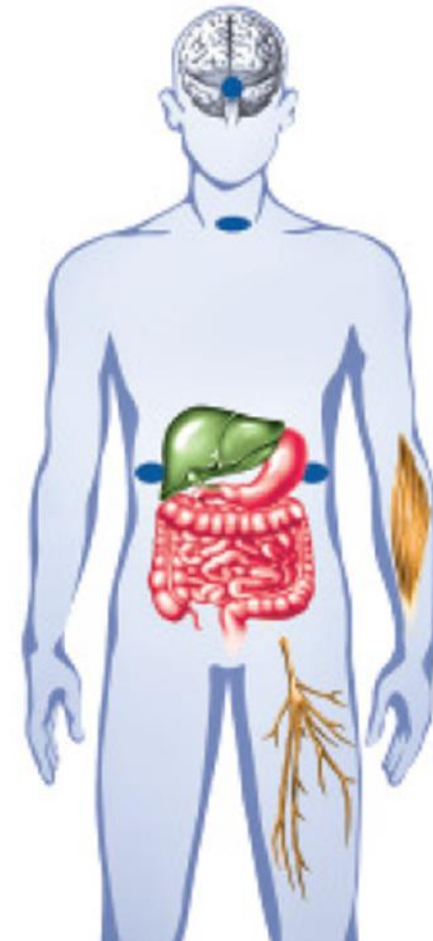
	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Median PFS (95% CI), months	16.8 (13.0–18.1)	5.6 (4.6–7.8)
12-month PFS rate (95% CI)	55.9% (51.0–60.4)	35.3% (29.0–41.7)
18-month PFS rate (95% CI)	44.2% (37.7–50.5)	27.0% (19.9–34.5)

No. at risk

Durvalumab / Imfinzi®

Immuun gerelateerde bijwerkingen

- **IMFINZI kan ernstige, mogelijk fatale bijwerkingen veroorzaken:**
- Immuun-gemedieerde pneumonitis
- Hepatitis
- Colitis of diarree
- Endocrinopathieën
- Nefritis
- Huiduitslag of dermatitis
- Andere immuun-gemedieerde bijwerkingen
- Infectie
- Infusie gerelateerde reacties



Bij immuun gerelateerde toxiciteit



WITHHOLD

IMFINZI for any of the following¹:

- **Pneumonitis:** Grade 2
- **Hepatitis:** For ALT/AST >3 – ≤ 8 X ULN or total bilirubin >1.5 – ≤ 5 X ULN
- **Colitis or diarrhea:** Grade 2
- **Hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis/hypopituitarism, or type 1 diabetes mellitus:** Grades 2–4
- **Nephritis:** For creatinine >1.5 – 3 X ULN
- **Rash or dermatitis:** Grade 2 for >1 week or Grade 3
- **Infection:** Grades 3–4
- **Other immune-mediated adverse reactions:** Grade 3



RESUME

IMFINZI may be resumed in patients whose adverse reactions recover to Grade ≤ 1 and have prednisone dose reduced to ≤ 10 mg/day



DISCONTINUE

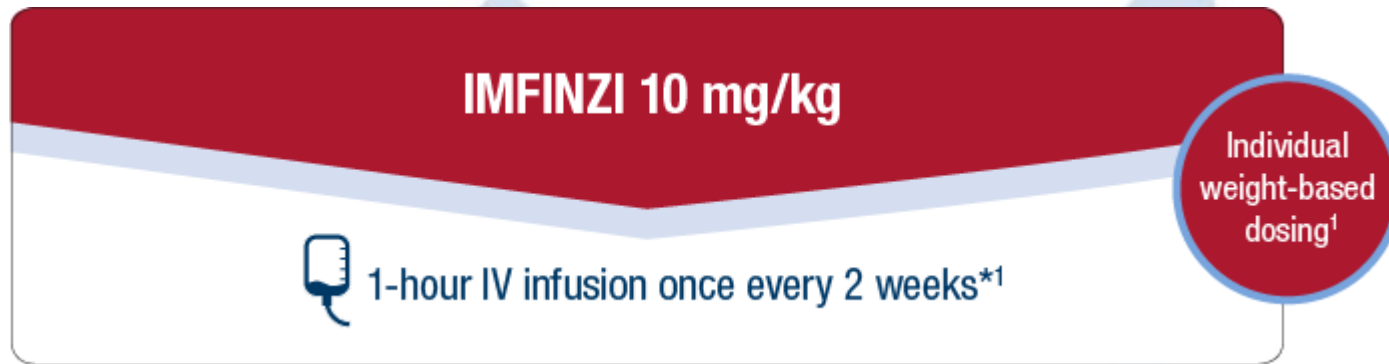
IMFINZI permanently for any of the following¹:

- **Pneumonitis:** Grades 3–4
- **Hepatitis:** For ALT/AST >8 X ULN or total bilirubin >5 X ULN
- **Hepatitis:** For concurrent ALT/AST >3 X ULN and total bilirubin >2 X ULN with no other cause
- **Colitis or diarrhea:** Grades 3–4
- **Nephritis:** For creatinine >3 X ULN
- **Rash or dermatitis:** Grade 4
- **Infusion-related reactions:** Grades 3–4
- **Other immune-mediated adverse reactions:** Grade 4
- Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions (excluding endocrinopathies) that do not recover to Grade 0 or 1 within 12 weeks after last IMFINZI dose
- Inability to taper corticosteroid to ≤ 10 mg/day within 12 weeks after the last IMFINZI dose
- Recurrent Grade 3 or 4 (severe or life-threatening) adverse reactions





IMFINZI wordt toegediend als een IV-infusie zonder premedicatie ¹



- Toediening via intraveneuze infusieoplossing gedurende 60 minuten via een IV-lijn die een steriel 0,2 of 0,22 micron in-line filter bevat.

Dien geen andere geneesmiddelen toe via dezelfde infusielijn

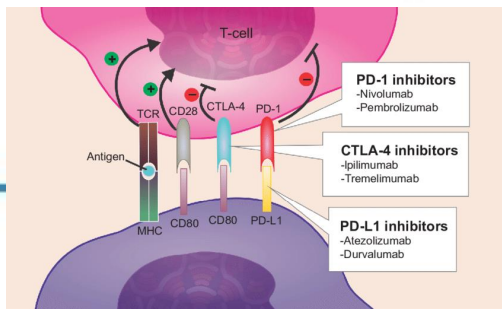


Durvalumab / Imfinzi[®] conclusie



- **Durvalumab** is een veelbelovende nieuwe therapeutische optie bij patiënten met **stadium III, lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar NSCLC** na behandeling met gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie (chemoradiotherapie, CCRT)
- **Durvalumab** is een veelbelovende nieuwe therapeutische optie bij patiënten met **lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcel carcinoom** die:

progressie van de ziekte hebben tijdens of volgend op platina-bevattende chemotherapie






Irinotecan Liposome / Onivyde®

FOR US HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY | Important Safety Information | Full Prescribing Information | Register for Updates

onivyde™
(irinotecan liposome injection)

[HOME](#) | [ONIVYDE ACCESS SERVICES](#) | [CONTACT AN ONCOLOGY PARTNER](#)

HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON



ONIVYDE™
(irinotecan liposome injection)
NOW AVAILABLE
in combination for patients with metastatic pancreatic cancer after disease progression following gemcitabine-based therapy

PRESS RELEASE [➤](#)
Merrimack announces FDA Approval of ONIVYDE

FULL PRESCRIBING INFORMATION [➤](#)
Download the full Prescribing Information for ONIVYDE

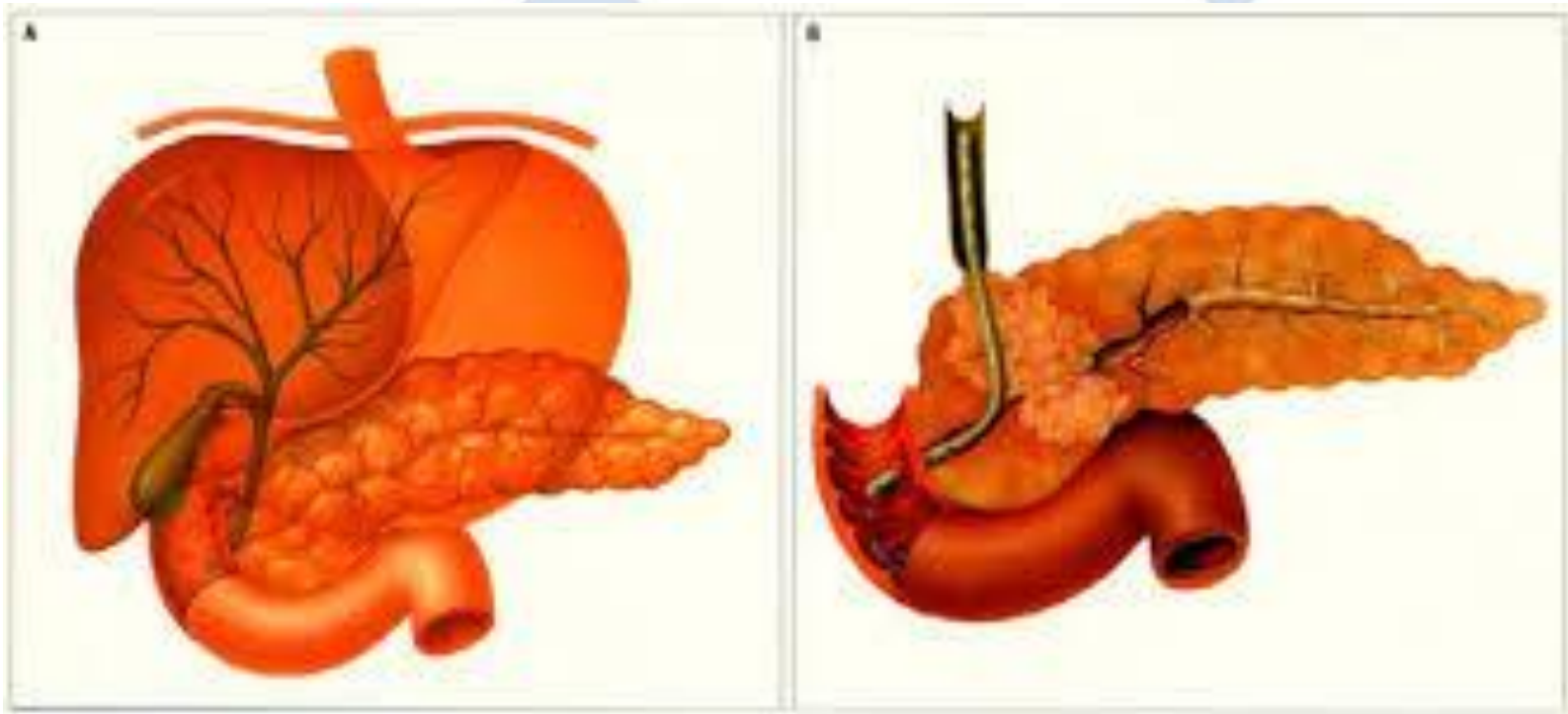
ONCOLOGY PARTNERS [➤](#)
Connect with a Field Team member to learn more about ONIVYDE

LIVE BROADCAST EVENT - NOV 19 [➤](#)
Register now to learn about ONIVYDE from an expert panel





Nieuwe behandeling bij het gemetastaseerde Pancreascarcinoom



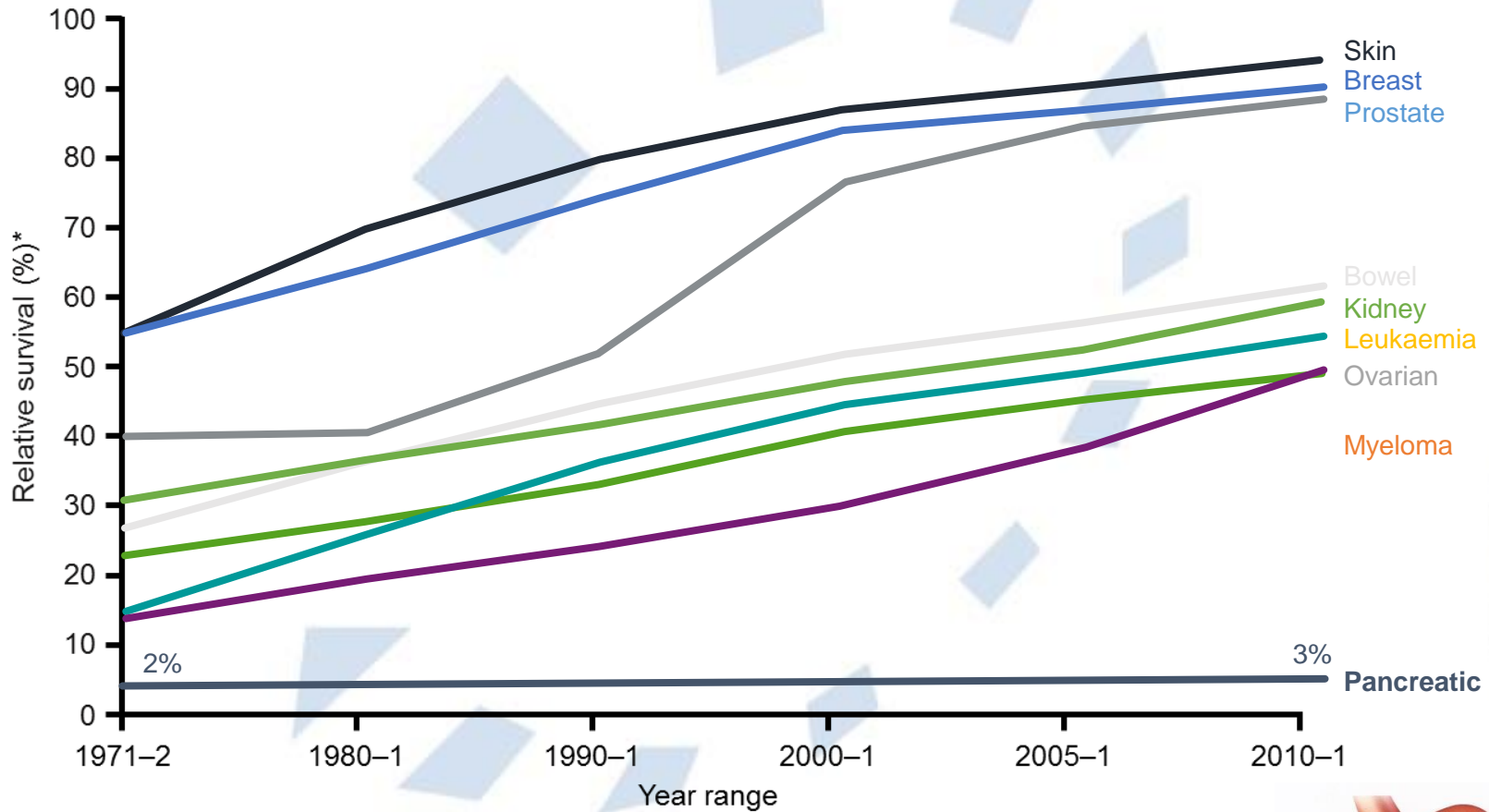
Gezonde pancreas

Pancreascarcinoom

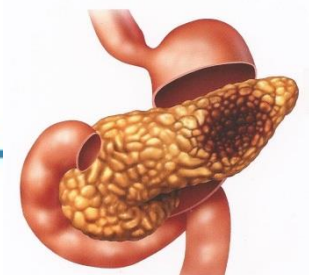




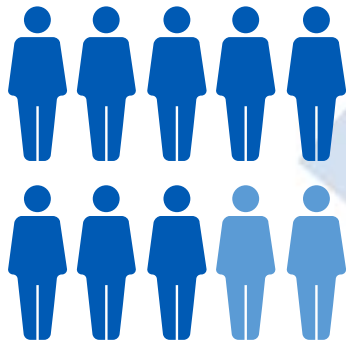
Grote verbeteringen voor vele tumoren in de laatste jaren



... helaas is hetzelfde niet waar voor alvleesklierkanker



Prognose is slecht bij gemetastaseerd pancreascarcinoom

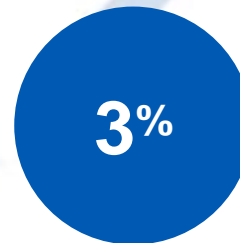


- Bij > 80% van de patiënten gediagnosticeerd met adenocarcinoom van de alvleesklier ontstaat progressie en dus gemetastaseerde of lokaal geavanceerde inoperabele ziekte in de asymptomatische fase. ¹

- Gegevens uit de praktijk op basis van studies uit Europa²

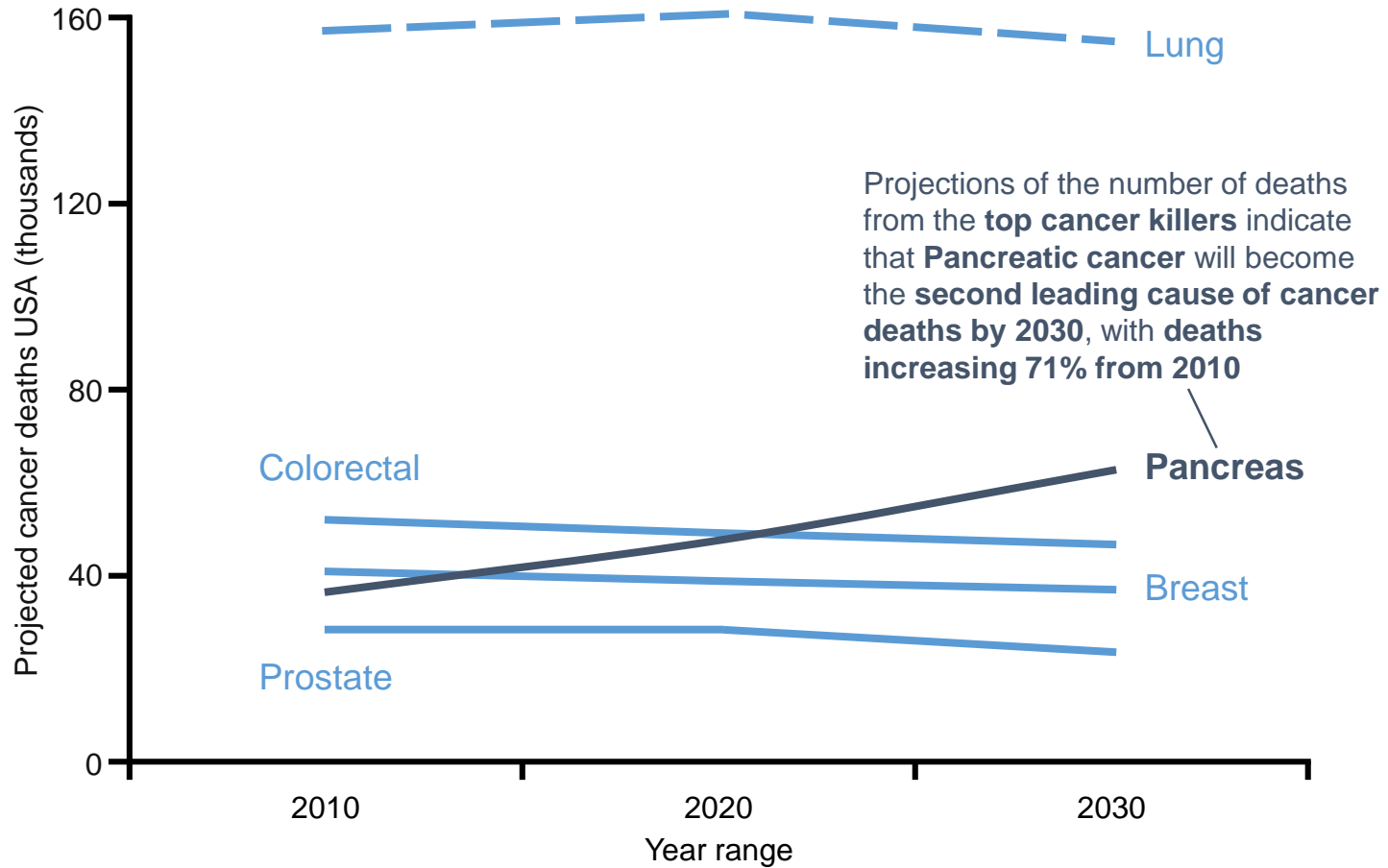


Mediane totale overleving na diagnose

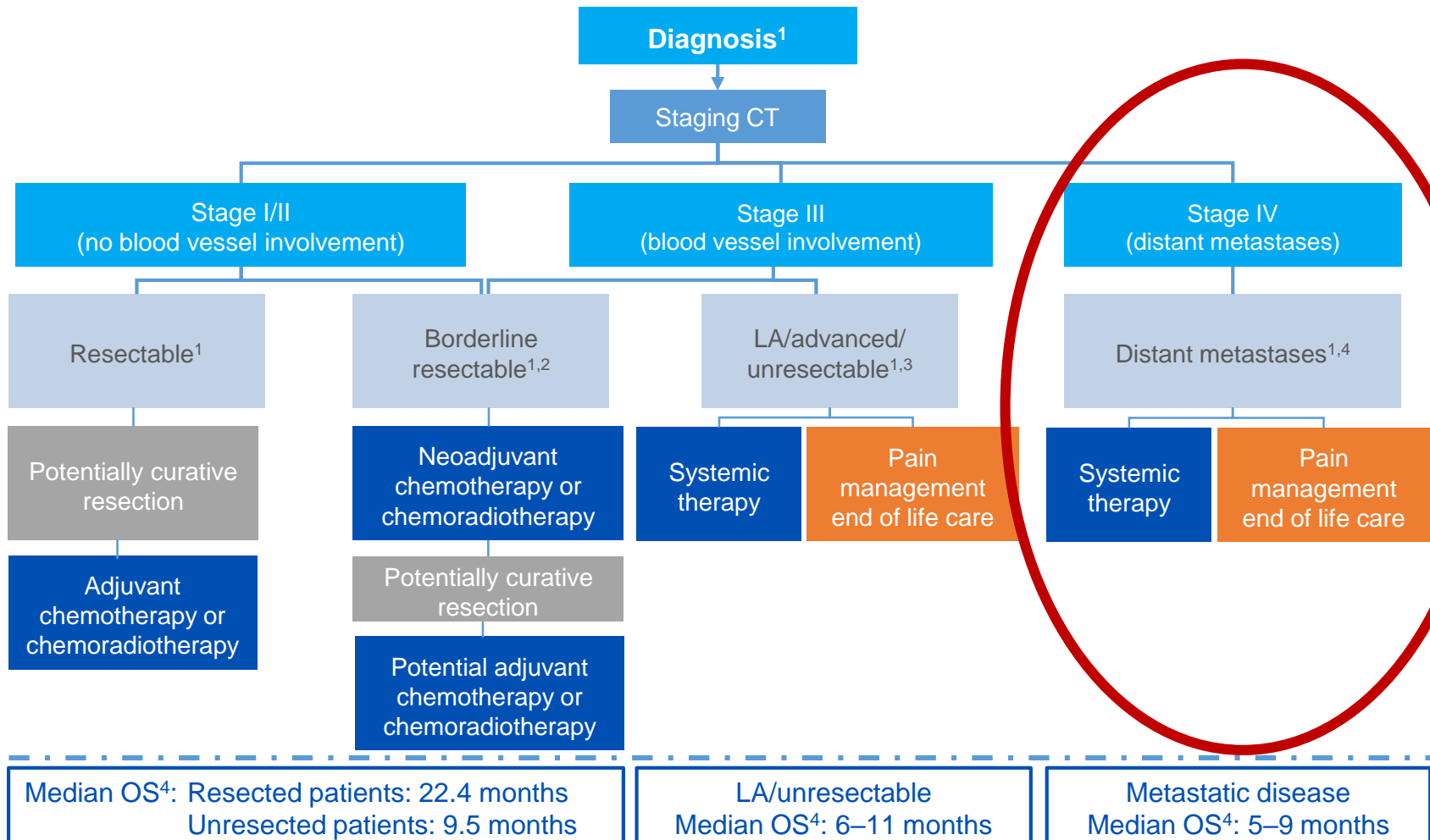


Mediane 5-jaar overleving

pancreaskanker zal in 2030 de tweede belangrijkste oorzaak van aan kanker gerelateerde sterfte zal zijn



Aanbevelingen voor de behandeling van patiënten



CT, computed tomography; LA, locally advanced; OS, overall survival

Adapted from 1. Wolfgang CL, et al. CA Cancer J Clin 2013;63:318; 2. Lopez NE, et al. World J Gastroenterol 2014;20:10740; 3. Al-Hawary MM, Francis IR. Cancer Imaging 2013;13:360; 4. Gillen S, et al. PLoS Med 2010;7:e1000267




Irinotecan Liposome / Onivyde®

FOR US HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY | Important Safety Information | Full Prescribing Information | Register for Updates

onivyde™
(irinotecan liposome injection)

[HOME](#) | [ONIVYDE ACCESS SERVICES](#) | [CONTACT AN ONCOLOGY PARTNER](#)

HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON



ONIVYDE™
(irinotecan liposome injection)
NOW AVAILABLE
in combination for patients with metastatic pancreatic cancer after disease progression following gemcitabine-based therapy

PRESS RELEASE >
Merrimack announces FDA Approval of ONIVYDE

FULL PRESCRIBING INFORMATION >
Download the full Prescribing Information for ONIVYDE

ONCOLOGY PARTNERS >
Connect with a Field Team member to learn more about ONIVYDE

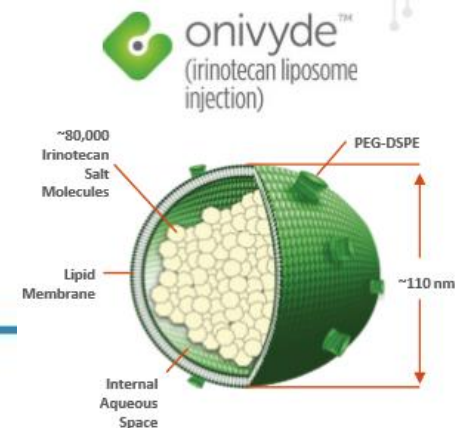
LIVE BROADCAST EVENT - NOV 19 >
Register now to learn about ONIVYDE from an expert panel



IrinotecanLiposome¹/Onivyde[®]

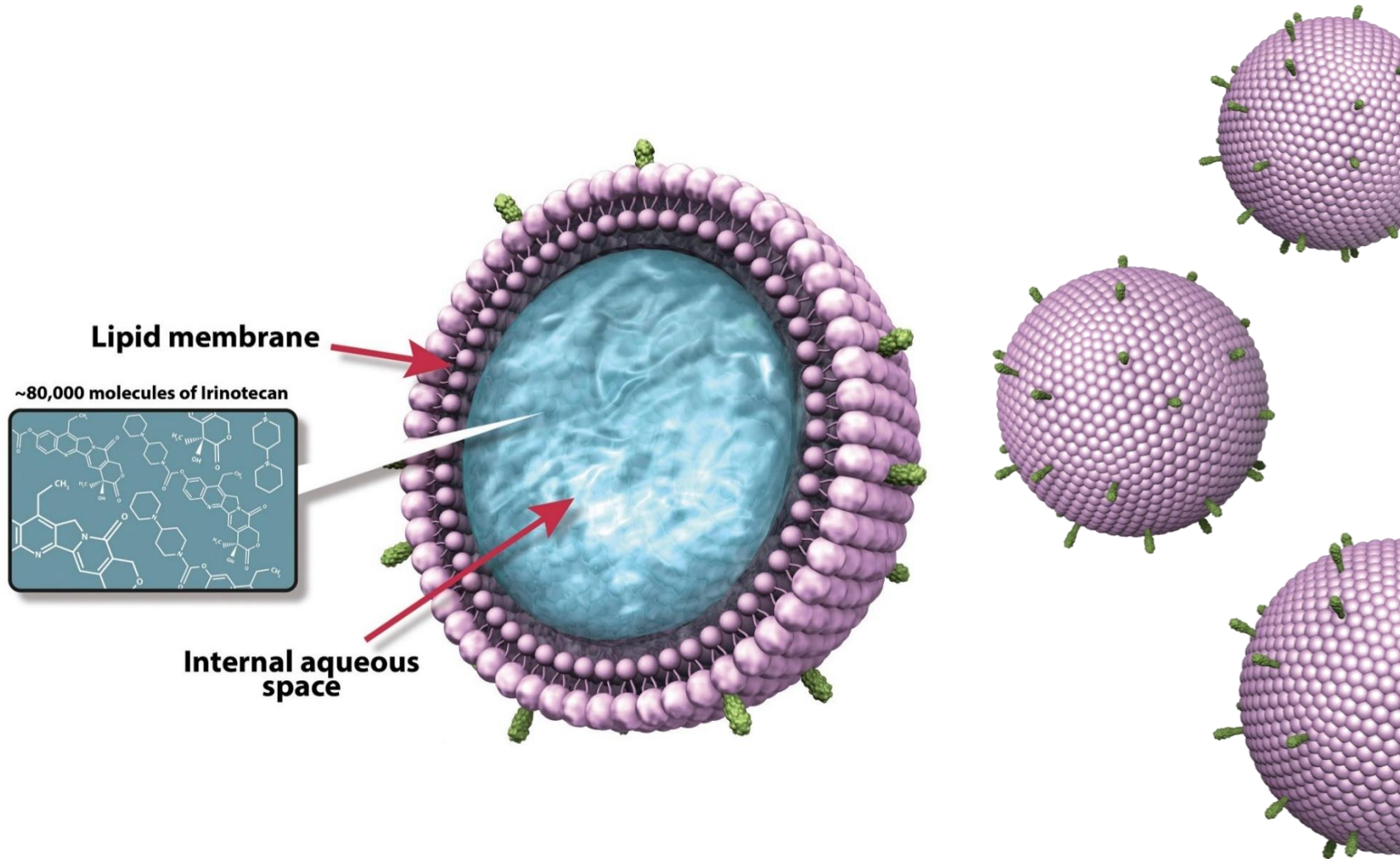
- Bij gemetastaseerd pancreascarcinoom:

Onivyde[®] (gepegyleerd liposomaal Irinotecan) is geïndiceerd voor de behandeling, in combinatie met 5-Fluorouracil (5-FU) en leucovorine (LV), van gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas bij volwassen patiënten bij wie de aandoening is verergerd na de behandeling op basis van gemcitabine²



1. Positief advies CieBOM¹ NVMO-Commissie 2017
2. SmPC ONIVYDE: ema.europa.eu

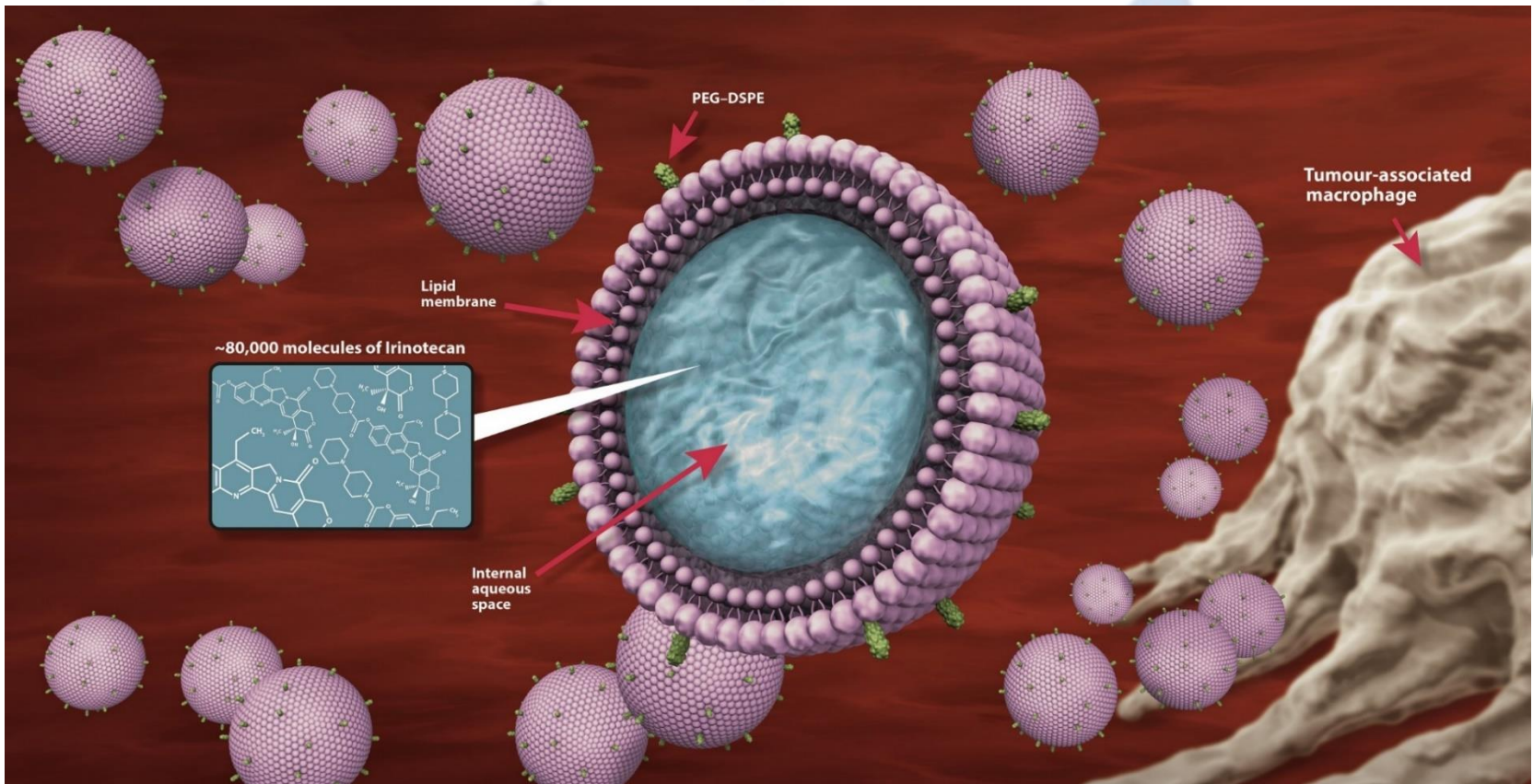
Liposomale irinotecan (nal-IRI) is een nieuw ontwerp van de dragertechnologie om irinotecan te beschermen tegen vroegtijdig metabolisme



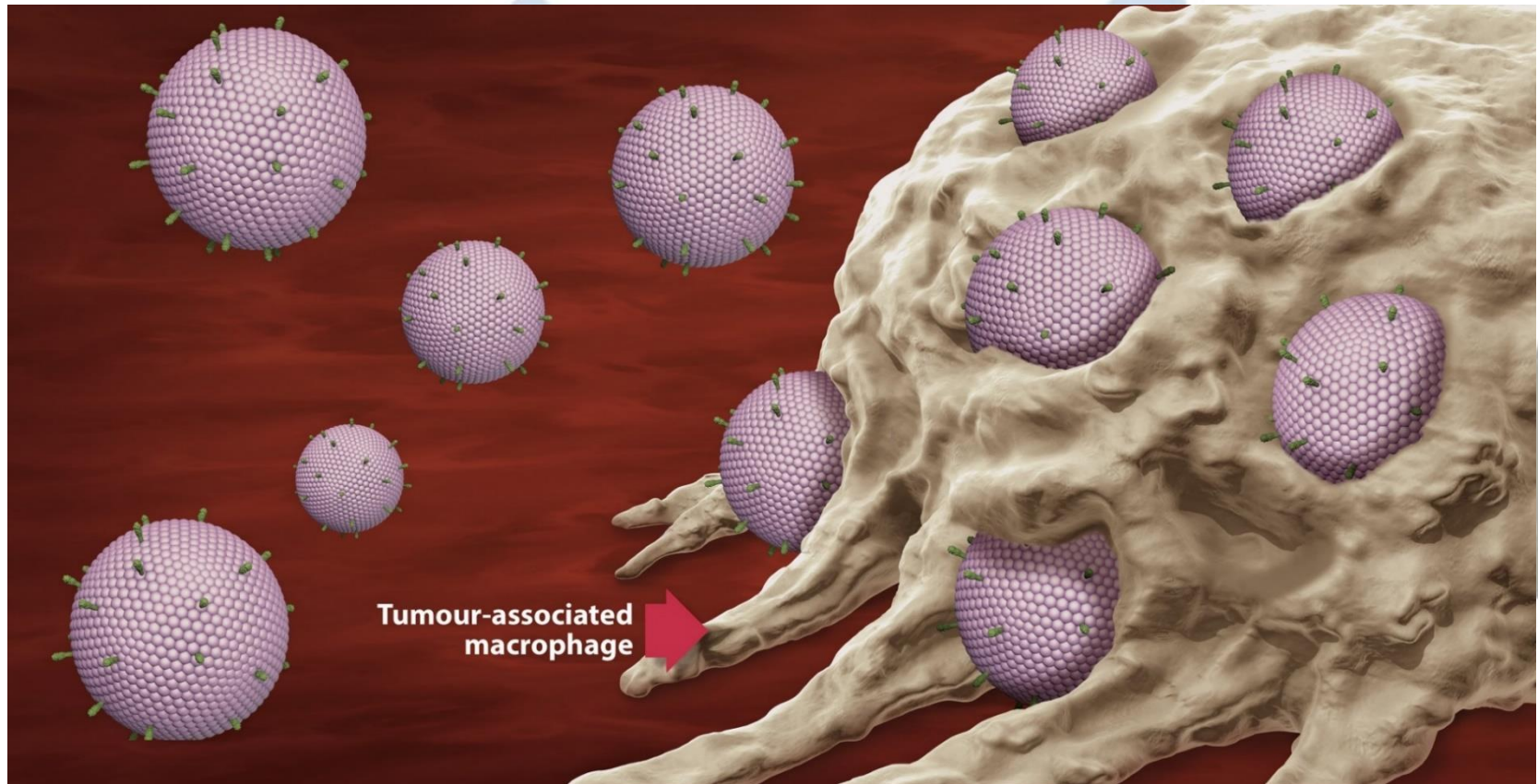
Also known as MM-398 or PEP-02;
Image not to scale

Drummond DC, et al. Cancer Res 2006;66:3271

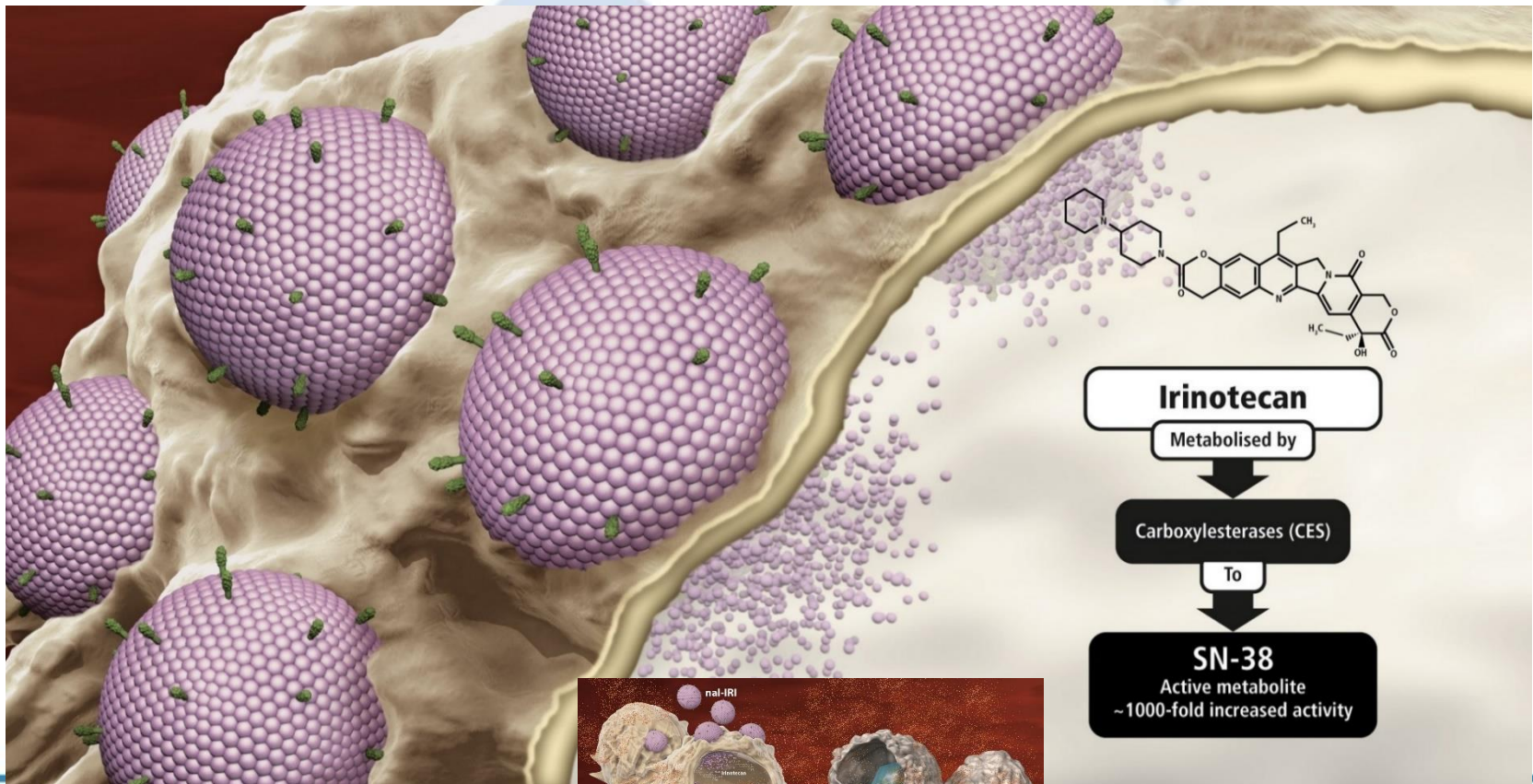
nal-IRI/Onivyde® levert irinotecan aan de tumor micromilieau beschermd binnen liposomen



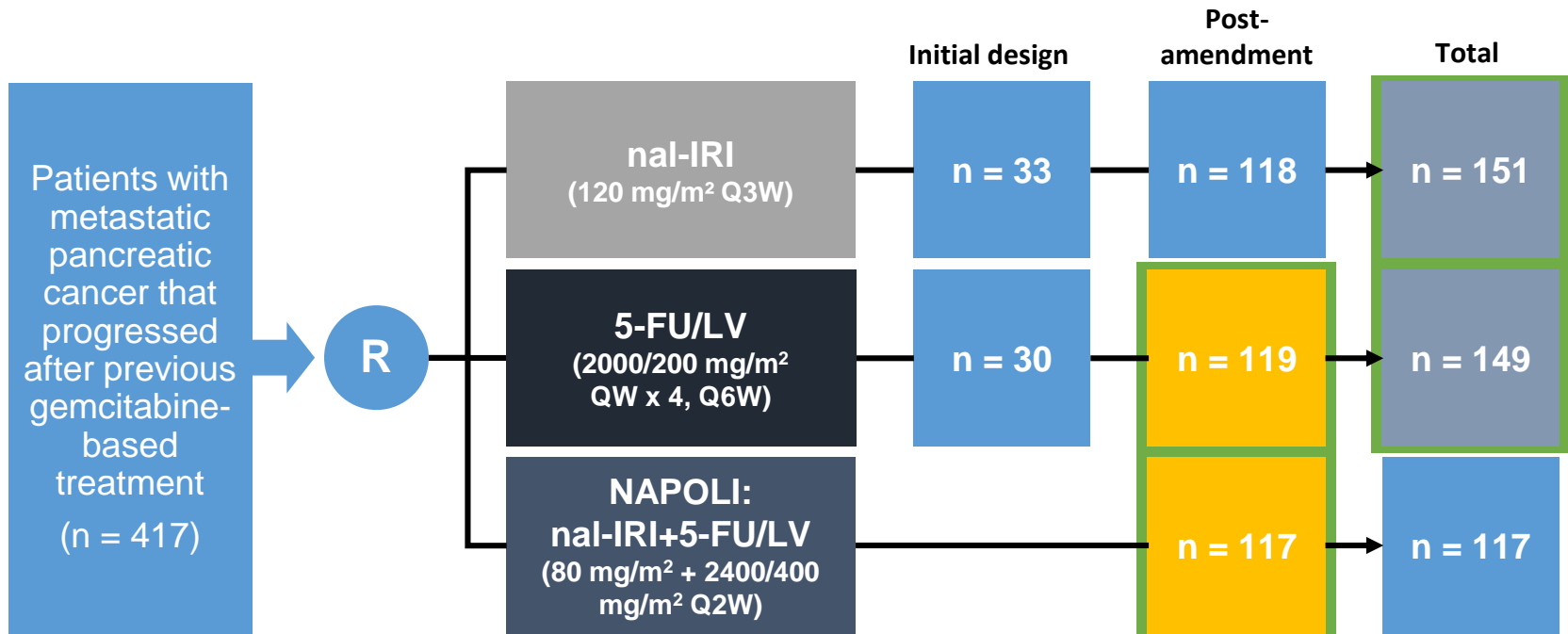
nal-IRI wordt bij voorkeur opgenomen door tumor-geassocieerde macrofagen



Afbraak van nal-IRI maakt irinotecan vrij, dat wordt geactiveerd door CES dat in de macrofaag aanwezig is

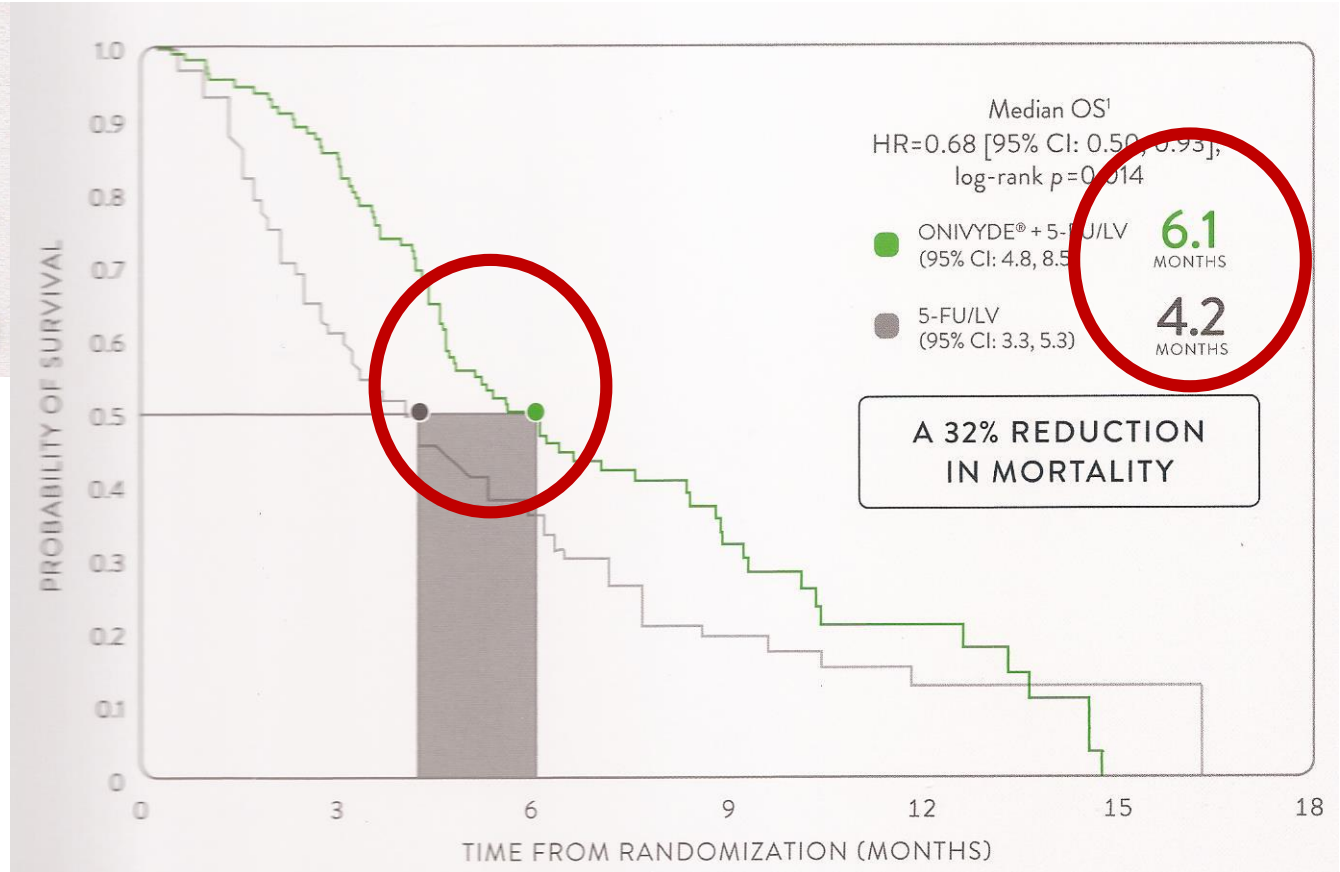
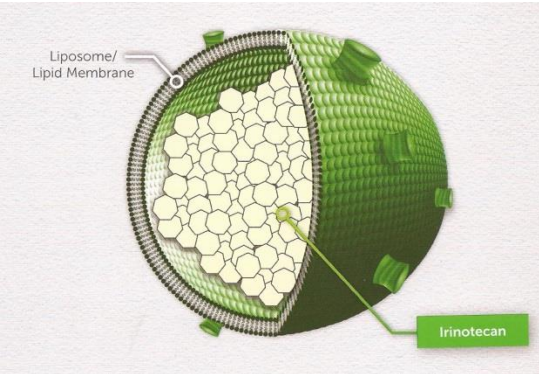


NAPOLI-1 was a randomised, open-label, global, multicentre, phase III study of nal-IRI+5-FU/LV



- Study endpoints: OS (1°); PFS, time to treatment failure and ORR (2°); other endpoints included CA19-9 (tumour marker) response and safety
- Stratification factors: serum albumin levels, KPS, ethnicity

A 1.9 month (45%) increase in median OS was observed with nal-IRI+5-FU/LV combination therapy

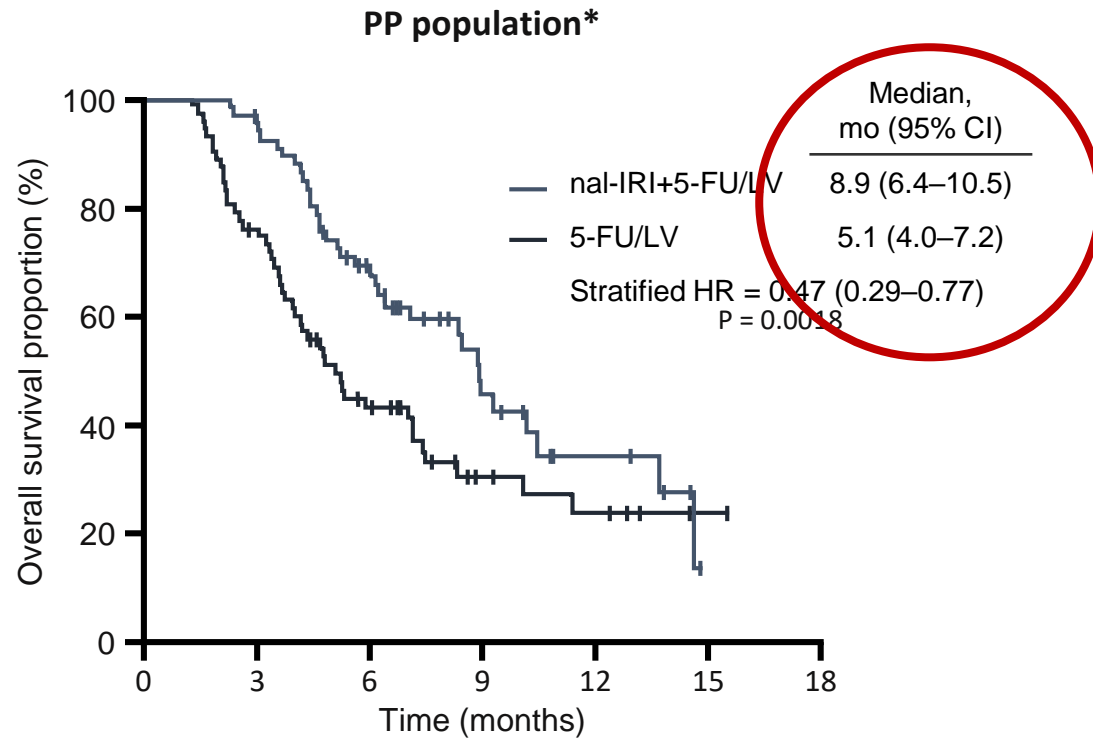


Survival analysis after 313 deaths on 14 February 2014; Vertical bars indicate censoring points
 OS, overall survival

Wang-Gillam A, et al. Lancet 2016;387:545;
 Chen LT, et al. J Clin Oncol 2015;33(S3):abstract 234 (and presentation)



NAPOLI-1: a significant OS benefit with nal-IRI+5-FU/LV was observed in the PP population



Number at risk

nal-IRI+5-FU/LV	66	63	38	16	6	0	0
5-FU/LV	71	52	25	10	6	1	0

.Per-protocol (PP) population: eligible patients who received $\geq 80\%$ dose intensity of the protocol-defined treatment during the first 6 weeks of treatment.

Vertical bars indicate censoring points
CI, confidence interval. mo, month

Chen LT, et al. J Clin Oncol 2015;33(S3): abstract 234 (and presentation)



NAPOLI-1: grade ≥ 3 adverse events (safety population)

AEs in $\geq 5\%$ patients, n (%)	Combination therapy nal-IRI+5-FU/LV (n = 117)	Combination therapy control 5-FU/LV (n = 134)	Monotherapy nal-IRI (n = 147)	Combination therapy control 5-FU/LV (n = 134)
Diarrhoea	15 (13)	6 (4)	31 (21)	6 (4)
Vomiting	13 (11)	4 (3)	20 (14)	4 (3)
Nausea	9 (8)	4 (3)	8 (5)	4 (3)
Decreased appetite	5 (4)	3 (2)	13 (9)	3 (2)
Fatigue	16 (14)	5 (4)	9 (6)	5 (4)
Neutropenia*	32 (27)	2 (1)	22 (15)	2 (1)
Anaemia	11 (9)	9 (7)	16 (11)	9 (7)
Hypokalaemia	4 (3)	3 (2)	17 (12)	3 (2)
Alopecia, any grade**	16 (14)	6 (5)	32 (22)	6 (5)

*Includes agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocytopenia, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and pancytopenia.

**Alopecia by definition can only be grade 1 or 2 AE, adverse event



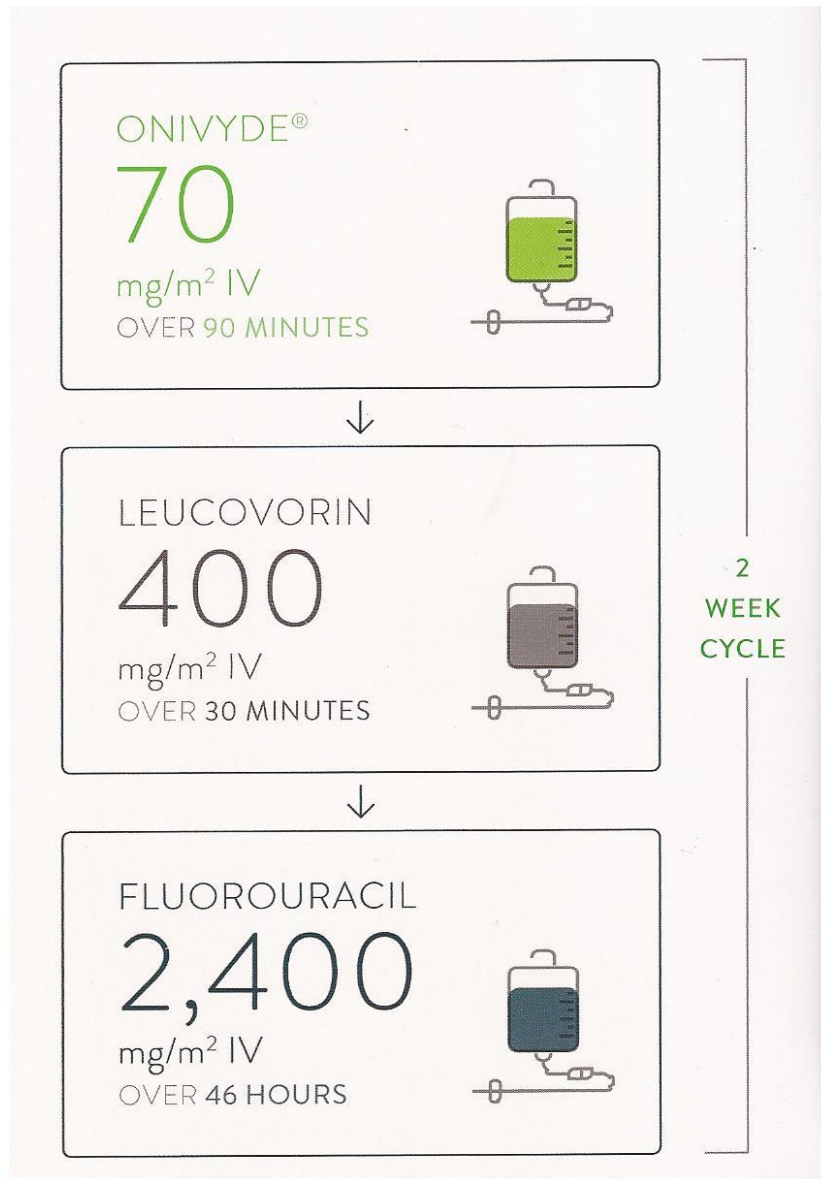
Laboratorium bijwerkingen



	ONIVYDE® + 5-FU/LV n=117		5-FU/LV n=134	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Anemia	97	6	86	5
Lymphopenia	81	27	75	17
Neutropenia	52	20	6	2
Thrombocytopenia	41	2	33	0
Hepatic				
Increased alanine aminotransferase (ALT)	51	6	37	1
Hypoalbuminemia	43	2	30	0
Metabolic				
Hypomagnesemia	35	0	21	0
Hypokalemia	32	2	19	2
Hypocalcemia	32	1	20	0
Hypophosphatemia	29	4	18	1
Hyponatremia	27	5	12	3
Renal				
Increased creatinine	18	0	13	0



Dosering en toediening



Conclusies

Irinotecan liposome / Onivyde®

- Nieuwe veelbelovende behandeling voor het gemetastaseerd pancreascarcinoom na ziekte progressie van de behandeling met Gemcitabine.
- Toediening via infusie
- In combinatie met 5-FU + LV
- Bijwerkingen:
 - ernstige diarree
 - ernstige neutropenie

IN POST-GEMCITABINE
METASTATIC PANCREATIC
CANCER

THE EVIDENCE TO
FIGHT ON
with **ONIVYDE®**

The first and only FDA-approved treatment,
in combination with 5-FU/LV, for metastatic
pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy,
proven to extend overall survival!

onivyde®
(irinotecan liposome
injection)



Apalutamide/Erleada™



Apalutamide/Erleada™

Stichting Oncowijs



Is een androgeen-receptor remmer die is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker

- Tevens behandeld met ADT (Androgen deprivation therapy)
- Snelle stijging van het PSA
- En geen radiologische detecteerbare metastase

FDA goedgekeurd 14 februari 2018

 **Erleada™**
(apalutamide) tablets





Apalutamide/ErleadaTM

- Meeste Therapieën voor uitgebreid prostaat kanker hebben de indicatie om gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker te behandelen
- Nu is er de mogelijkheid om patiënten met niet-gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker te behandelen met een FDA goedgekeurde behandeling **voordat** patiënten metastasen krijgen





Apalutamide/Erleada™

Stichting Oncowijs



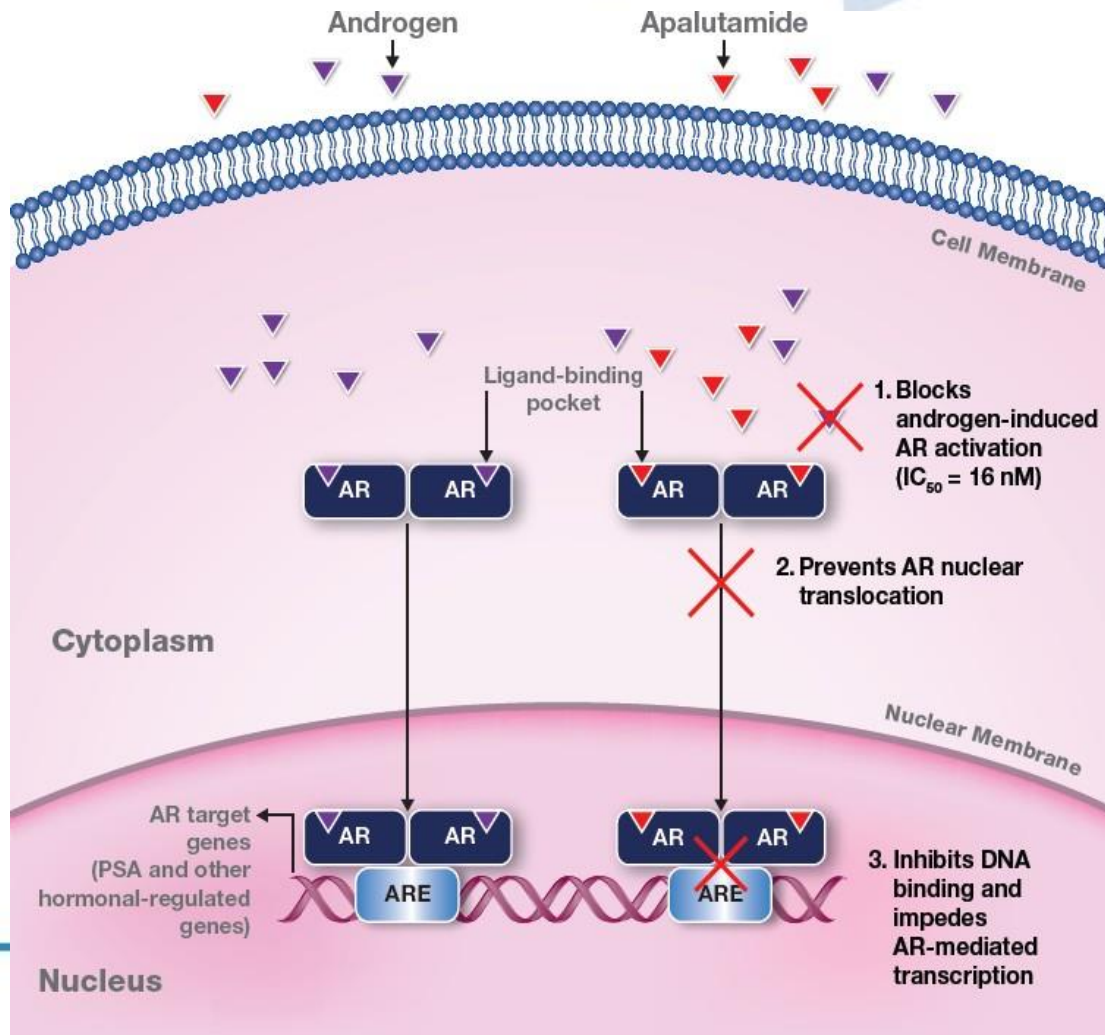
As soon as you see a rapidly rising PSA in patients receiving ADT...

PUSH BACK ON PROGRESSION

 **Erleada™**
(apalutamide) tablets



Apalutamide: werkingsmechanisme



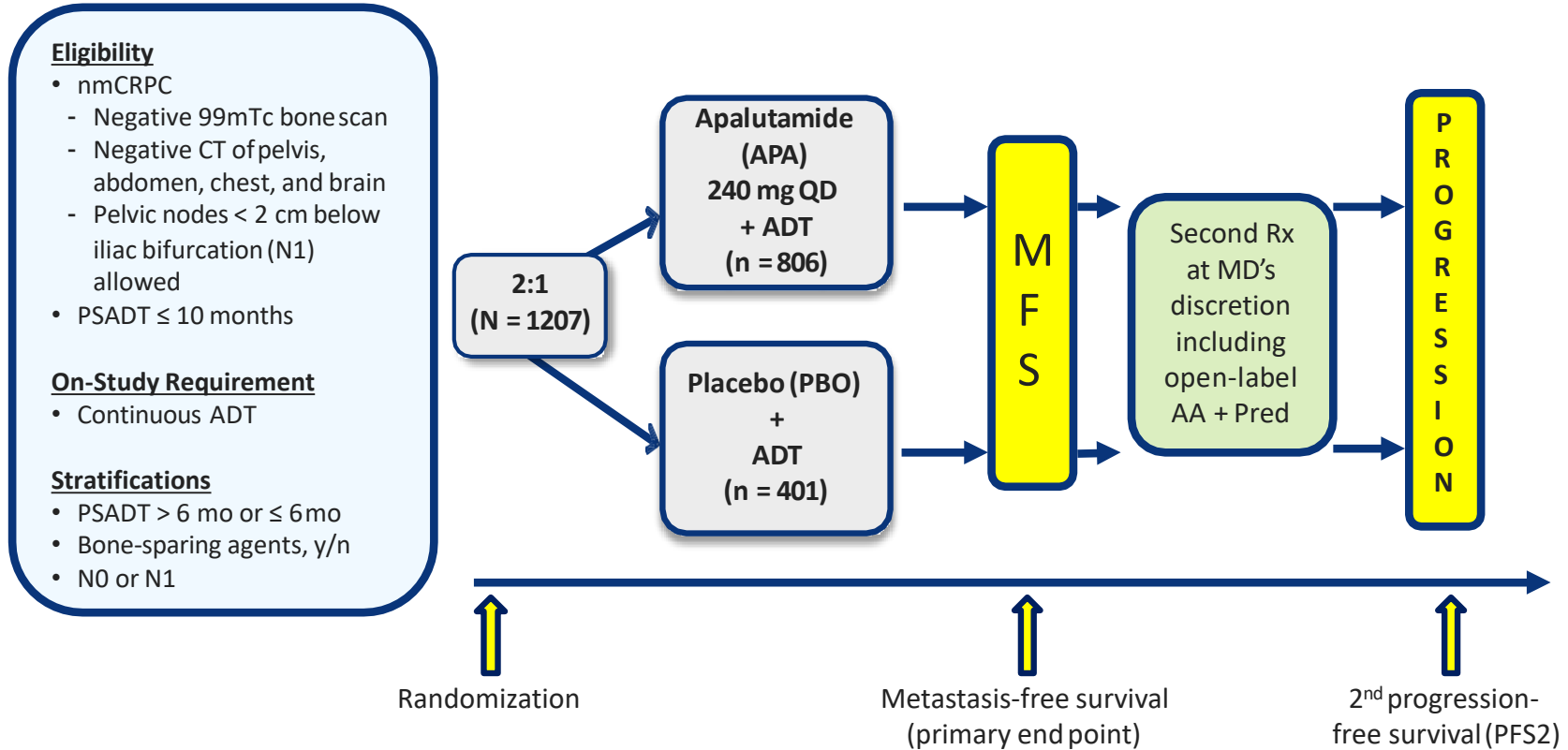
- Remt de binding van androgenen aan androgeen receptor
- Remt androgeen receptor nucleaire translocatie
- Remt androgeen receptor gemedieerde DNA-binding





SPARTAN – Overall Study Design

Phase 3 Placebo-Controlled, Randomized International Study



The study was conducted at 332 sites in 26 countries in North America, Europe and Asia Pacific regions

NCT01946204

AA+Pred, abiraterone acetate plus prednisone; nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; MFS, metastasis-free survival.

PHBNL/ONCS/0418/0001



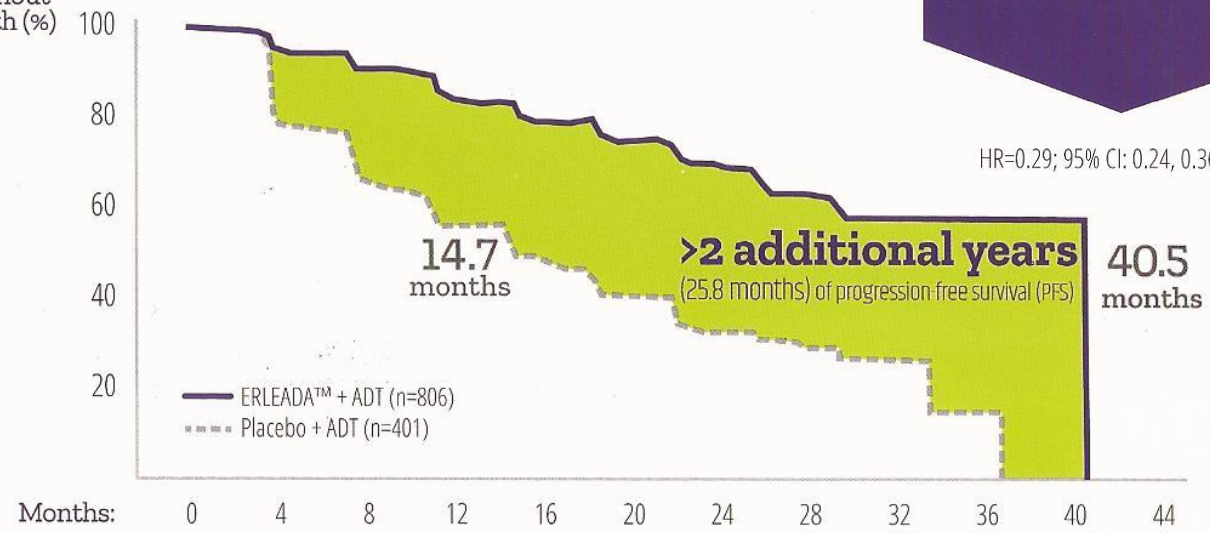
Spartan studie

Progressie vrije overleving

71%
reduction in the risk
of progression or death

Progression-Free Survival^{1,9}

Patients without
progression or death (%)



Wat levert dit uitstel van progressie/metastasen de patiënt op

- **Ontwikkeling van een skelet gerelateerde gebeurtenis:**
pathologische fractuur, compressie van het ruggenmerg, of noodzaak voor chirurgische interventie of bestralingstherapie
- Pijnprogressie of verergering van ziekte gerelateerde symptomen die de start van een nieuwe systemische antikankerbehandeling vereisen
- Ontwikkeling van klinisch significante symptomen als gevolg van locoregionale tumorprogressie die chirurgische interventie of bestralingstherapie vereist

Examples of symptomatic progression evaluated in the SPARTAN study:



Spinal cord compression



The need for surgical intervention



The need for radiation therapy

Bijwerkingen Apalutamide + ADT

Adverse Reactions	ERLEADA™ + ADT (n=803)	Placebo + ADT (n=398)
Fatigue	39%	28%
Hypertension	25%	20%
Rash	24%	6%
Diarrhea	20%	15%
Nausea	18%	16%
Weight decreased	16%	6%
Arthralgia	16%	8%
Fall	16%	9%
Hot flush	14%	9%
Decreased appetite	12%	9%
Fracture	12%	7%
Peripheral edema	11%	9%

Grades 3 and 4 adverse reactions in the SPARTAN study¹

Adverse Reactions	ERLEADA™ + ADT (n=803)	Placebo + ADT (n=398)
Hypertension	14%	12%
Rash	5%	0.3%
Fracture	3%	0.8%
Fall	2%	0.8%
Weight decreased	1%	0.3%
Diarrhea	1%	0.5%
Fatigue	1%	0.3%
Decreased appetite	0.1%	0%
Arthralgia	0%	0%
Hot flush	0%	0%
Nausea	0%	0%
Peripheral edema	0%	0%

Dosering en gebruik



Tablets shown are actual size.

The recommended dose of ERLEADA™ is 240 mg (four 60 mg tablets) administered

ORALLY ONCE DAILY¹

Patients should also receive a GnRH analog concurrently or should have had a bilateral orchiectomy.¹



No additional laboratory monitoring requirements beyond routine assessments for side effects.¹



Can be taken with or without food. Tablets should be swallowed whole.¹



No initial dose adjustments for ERLEADA™ are necessary for renal or hepatic impairment.¹





Conclusie

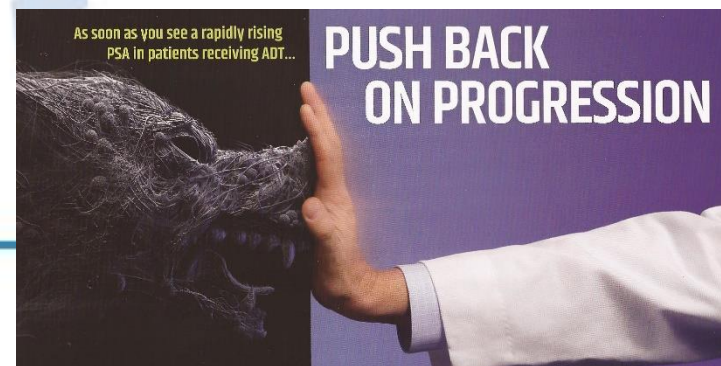
- Apalutamide verlaagde het risico op uitzaaiing of overlijden met 71% en verlengde de mediane MFS met meer dan 2 jaar bij mannen met een hoog risico NMCRPC
- Het PFS-voordeel was consistent te zien in alle subgroepen
- Deze resultaten worden ondersteund door consistente verbetering in alle evalueerbare eindpunten:
 - Progressievrije overleving
 - Tijd tot aan uitzaaiingen
 - Tijd tot symptomatische progressie
 - Tijd voor PSA-progressie
 - PSA neemt af





Conclusie II

- De toevoeging van apalutamide aan ADT werd goed verdragen, met behoud van Kwaliteit van Leven
- De gegevens laten de werkzaamheid en veiligheid van apalutamide zien bij de behandeling van mannen met niet-gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker met hoog risico, resultaten die mogelijk een belofte inhouden voor een onvervulde behoefte bij deze patiëntenpopulatie
- Nieuwe veelbelovende behandeling





Naloxegol/Moventig® In de USA Movantik®



 **movantik**®
(naloxegol) 25 mg tablets



<https://www.youtube.com/watch?v=S8VGKQLcvXY>



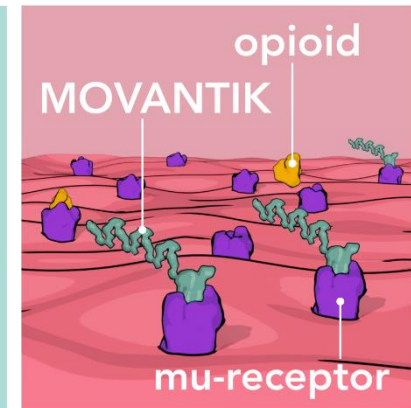
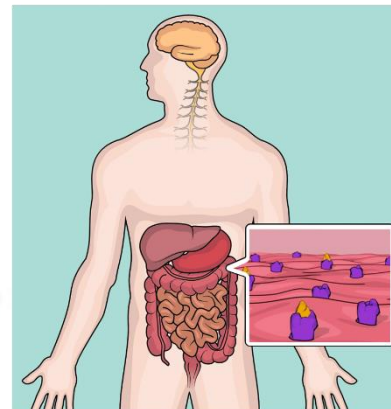
Naloxegol/Moventig® In de USA Movantik®

Stichting Oncowijs



- Moventig is geïndiceerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en).

 **movantik**®
(naloxegol) 25 mg tablets





Behandeling opioïd-geïnduceerde obstipatie



NHG –standaard Obstipatie¹

- ❖ Een opioïd moet altijd samen met een laxans worden gestart.
Lactulose of **macrogol** zijn eerste keus¹
- ❖ Er is geen systematische review of RCT die verschillende laxantia vergelijkt bij deze specifieke indicatie¹
- ❖ Conventionele laxantia en ‘Non-laxantia’
- Doel is om de ontlasting te verzachten en zacht te houden en niet meer te voldoen aan de diagnose ‘obstipatie’¹
- - Een defecatiefrequentie van eens per 1-2 dagen²

Exogene opioïden grijpen met name aan op de opioïde μ -receptor¹

Opioïd	Opioïd receptor subtype		
	μ	δ	κ
Agonist¹			
Morfine	+++		+
Hydromorfon	+++		
Oxymorfon	+++		
Methadon	+++		
Fentanyl	+++		
Sufentanil	+++	+	+
Alfentanil	+++		
Levorfanol	+++		
Oxycodon	++		

De meest voorkomende klinisch relevante bijwerking waarbij perifere opioïd receptoren geactiveerd worden is: **obstipatie**²



1. Schumacher MA et al. In: katzung BG, masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic and clinical pharmacology*. 12th ed. 2012.

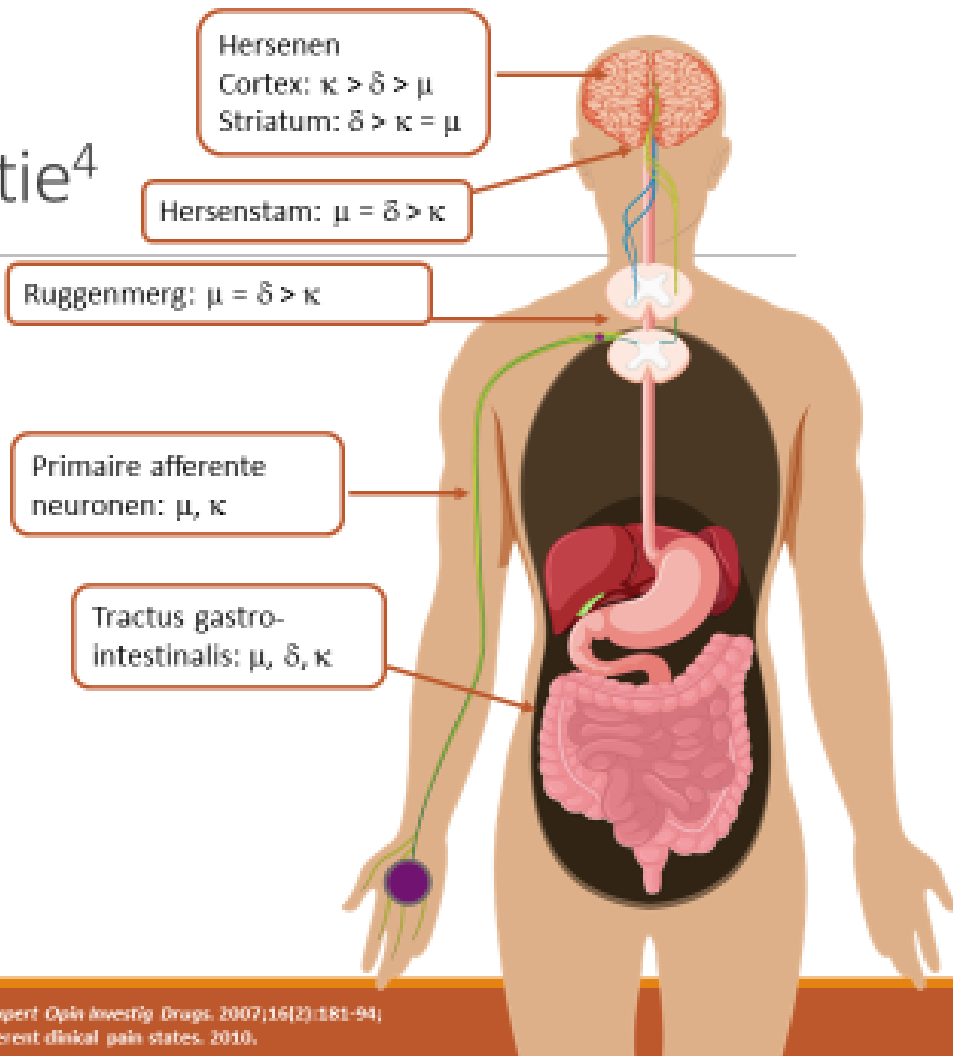
2. Freye E. In: *opioids in medicine: A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states*. 2010.

Opioïd-receptor: lokalisatie⁴

μ-receptor:

in CZS en tractus gastro-intestinalis¹

- ➔ μ-receptoren in CZS:
analgetische effect van opioïden³
- ➔ μ-receptoren in de darm:
opioïd-geïnduceerde obstipatie²



Meest voorkomende bijwerkingen van opioïden

Bijwerkingen	Incidentie	Mechanisme
CZS		
Respiratoire depressie ^{1,2}	1%	Werking op ademhalingscentrum hersenstam
Misselijkheid en braken ^{1,3}	20%–60%	Werking op braakcentrum hersenstam
Sedatie ^{1,2}	<5%	Gegeneraliseerde suppressie CZS
PERIFEER		
Obstipatie ^{1,2,4}	40%–95% ¹	Werking op μ receptoren tractus gastro-intestinalis
Overig		
Urinaire retentie ^{3,4}	4%–23%	Onbekend
Pruritus ⁵	1% (PO, SC, IV) 10%–90% (spinaal)	Histamine release (SC) CZS mechanismen (overig)

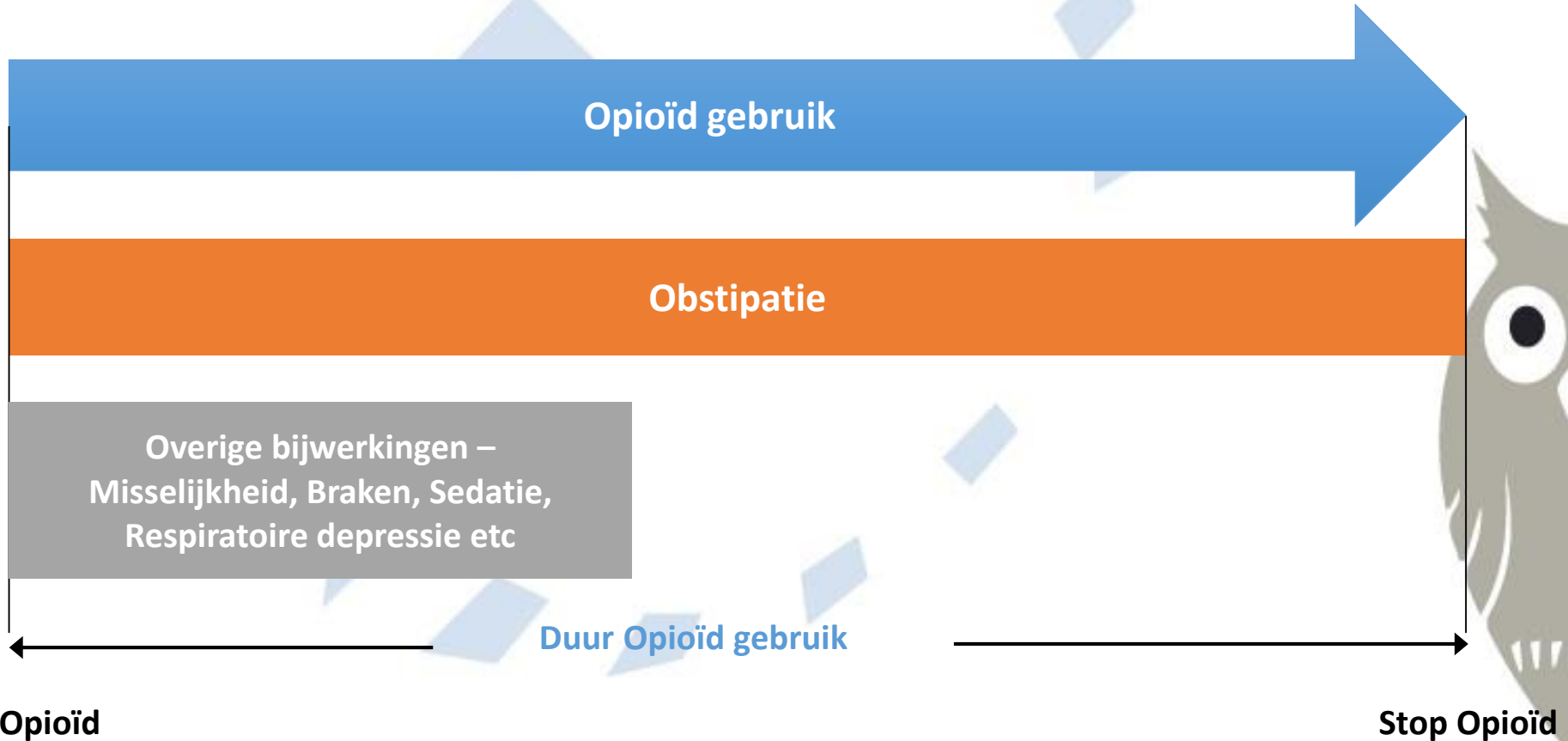
1. Freye E, levy JV. Use of potent opioids for chronic pain management. In: freye E, levy JV. *Opioids in medicine: A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states*; 2008. 2. Inturrisi CE. *Clin J pain*. 2002;(4)18:s3-s13. 3. Wells N, paseo C, mccaferry M. Improving the quality of care through pain assessment and management. In: hughes RG ed. *Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses*. Rockville, MD: agency for healthcare research and quality; 2008. 4. Benyamin R et



Kenmerken van opioïd-geïnduceerde obstipatie

Stichting Oncowijs

Obstipatie bij opioïd-gebruik duurt voort...^{1,2,3}



1. Benyamin r et al. *Pain physician*. 2008;11(2 suppl):s105-s120.
2. Becker g et al. *Lancet*. 2009;373(9670):1198-1206.
3. Panchal SJ et al. *Int J clin pract*. 2007;61(7):1181-1187.

Pathofysiologie opioïd-geïnduceerde obstipatie¹



- Verminderde motiliteit
- Verhoogde vochtabsorptie
- Verminderde intestinale secretie
- Verhoogde anale sfinctertonus

Effect van conventionele laxantia op opioïd-geïnduceerde obstipatie¹

- 54% van de patiënten met opioïden en conventionele laxantia zijn ontevreden over het laxerende effect.



Hulpmiddel voor evaluatie: Bristol-stoelgangsschaal¹

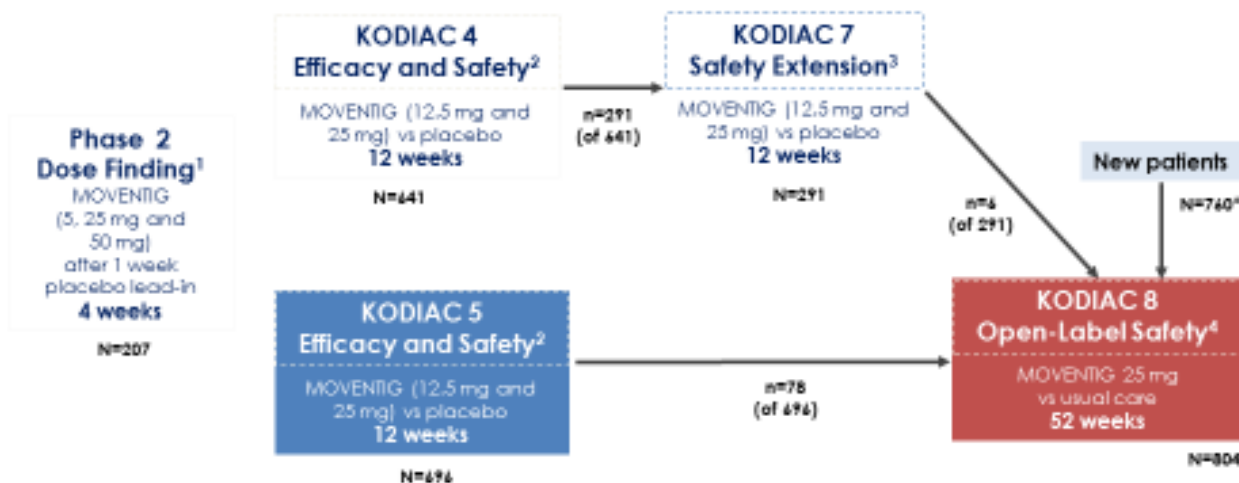


Type 1		Losse harde keutels, zoals noten (moeilijk uit te scheiden)
Type 2		Als een worst, maar klonterig
Type 3		Als een worst, maar met barstjes aan de buitenkant
Type 4		Als een worst of slang, glad en zacht
Type 5		Zachte keutels met duidelijke randen (makkelijk uit te scheiden)
Type 6		Zachte stukjes met gehavende randen, een papperige uitscheiding
Type 7		Waterig, geen vaste stukjes. Helemaal vloeibaar





Klinisch studieprogramma KODIAC

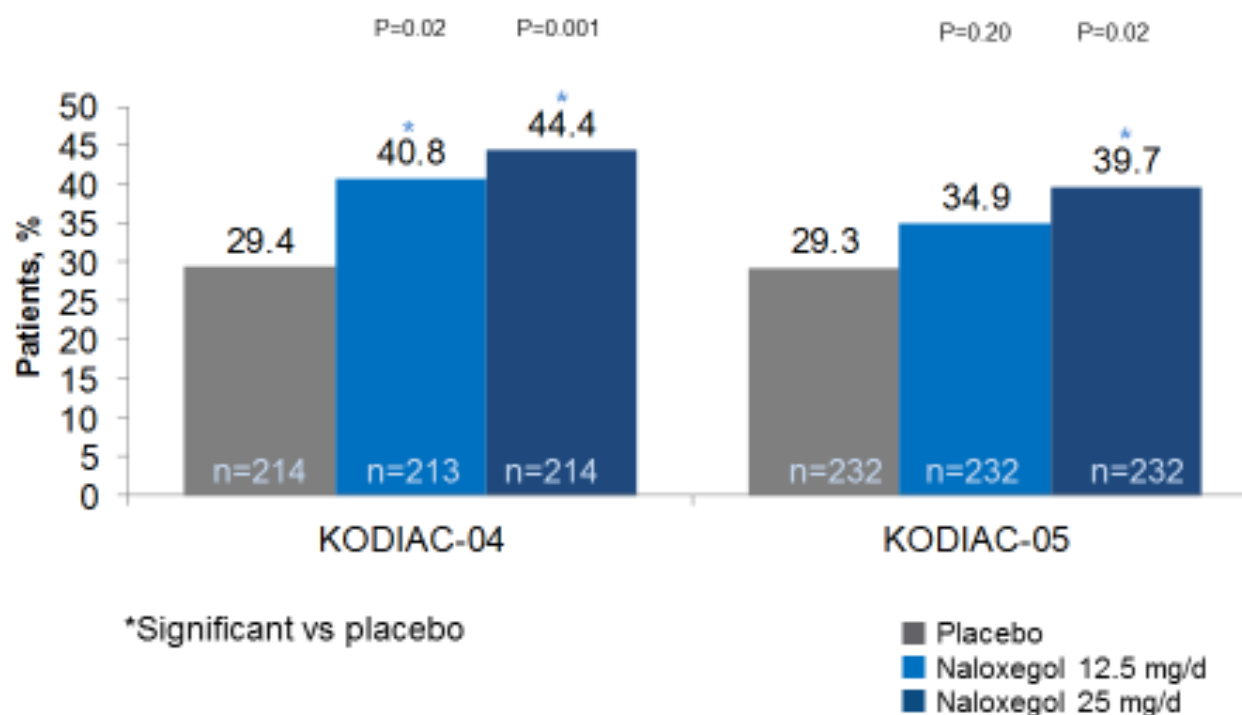


* Only patients who received study medication are included.

1. Webster L et al. Pain 2013; 154: 1542-1550; 2. Chey WD et al. N Engl J Med. 2014;370:2387-2396.
3. Webster L et al. J Opioid Manag. 2016 Nov/Dec;12(6):405-419. 4. Webster L et al. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:771-779.



Naloxegol verbetert de stoelgang in OIC





Bijwerkingen Naloxegol

AE, n (%)	KODIAC-04			KODIAC-05		
	Placebo (n=213)	Naloxegol 12.5 mg/d (n=211)	Naloxegol 25 mg/d (n=214)	Placebo (n=231)	Naloxegol 12.5 mg/d (n=230)	Naloxegol 25 mg/d (n=232)
Treatment-emergent AEs[†]						
Abdominal pain	7 (3.3)	18 (8.5)	27 (12.6)	18 (7.8)	25 (10.9)	44 (19.0)
Diarrhoea	9 (4.2)	7 (3.3)	20 (9.3)	10 (4.3)	18 (7.8)	21 (9.1)
Nausea	10 (4.7)	15 (7.1)	16 (7.5)	10 (4.3)	14 (6.1)	20 (8.6)
Flatulence	4 (1.9)	9 (4.3)	12 (5.6)	7 (3.0)	4 (1.7)	14 (6.0)
Vomiting	7 (3.3)	3 (1.4)	6 (2.8)	6 (2.6)	7 (3.0)	14 (6.0)





Moventig[®] / Naloxegol dosering en toediening



- De aanbevolen dosis van Moventig is eenmaal per dag 25 mg.
- Oraal gebruik
- Aangeraden wordt om Moventig 's ochtends in te nemen.
 - Op een lege maag
 - Minimaal 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag of 2 uur na de eerste maaltijd van de dag
- Voor patiënten die een tablet niet in zijn geheel kunnen doorslikken, kan de Moventig tablet tot poeder worden fijngemaakt en worden gemixt in een half glas water (120 ml) en direct worden opgedronken.
- Het mengsel kan ook worden toegediend door middel van een neusmaagsonde (CH8 of hoger).
- Wanneer de therapie met naloxegol wordt gestart, wordt aanbevolen te stoppen met alle op dat moment gebruikte onderhoudstherapieën met laxeremiddelen totdat het klinische effect van naloxegol is bepaald.





Conclusie

- Opioid-geïnduceerde obstipatie heeft een andere etiologie en wordt gekenmerkt door:
 - Verminderde motiliteit;
 - Afgenomen vocht (verhoogde absorptie en verminderde secretie);
 - Verhoogde anale sfinctertonus.
- **Een opioid moet altijd samen met een laxans worden gestart.**
- Controleer na het starten van de medicamenteuze behandeling (laxans) na 3 dagen tot 2 weken (afhankelijk van klachten).
- **Bij onvoldoende werkzaamheid van laxans kan een geneesmiddel dat specifiek de oorzaak aanpakt, ingezet worden, bijvoorbeeld een perifere mu-opioidereceptorantagonist (PAMORA).**
- **Een nieuw veelbelovend medicijn om Opioid-geïnduceerde obstipatie te behandelen is Moventig®/Naloxegol**

