

Farmacologie van de **monoklonale anti-stoffen** in de oncologie

Bart van den Bemt

Apotheker/klinisch farmacoloog, Sint Maartenskliniek/RadboudUMC

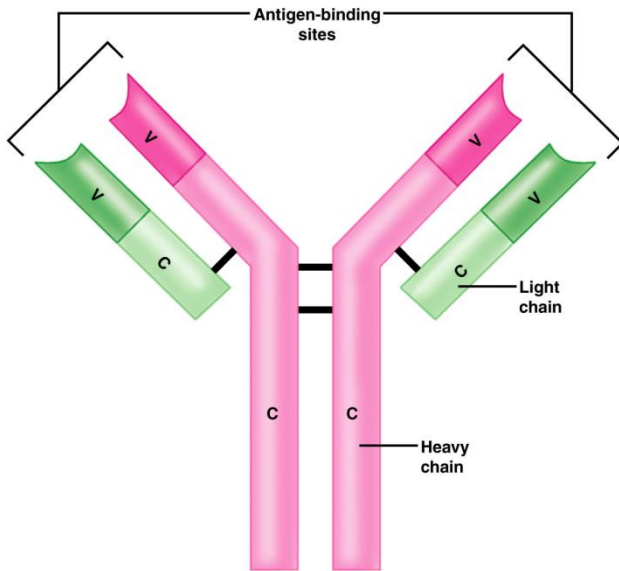
Annemarie Thijs

internist/klinisch farmacoloog/ oncoloog (io) Radboudumc

Disclosure belangen sprekers

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	nvt
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	nvt

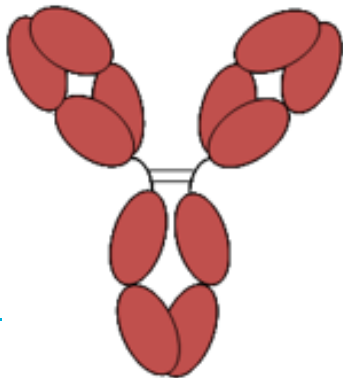
Therapeutische anti-stoffen



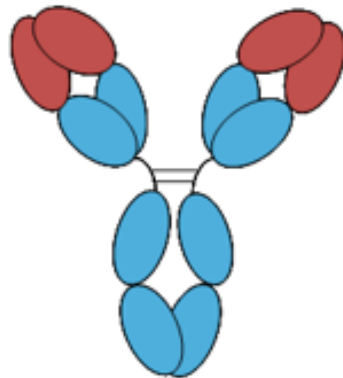
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

- Targeted therapies
- Anti-stofvorming
- Kinetiek:
 - A: altijd oraal
 - D: verdelingsvolume centrale compartiment
 - M: proteolyse
 - E: door effect (binding) en door fagocytose
renale klaring niet relevant
- Anti-drug antistoffen

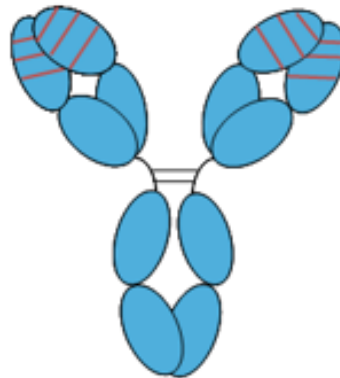
Mouse



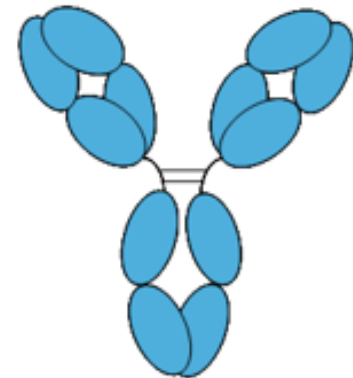
Chimeric



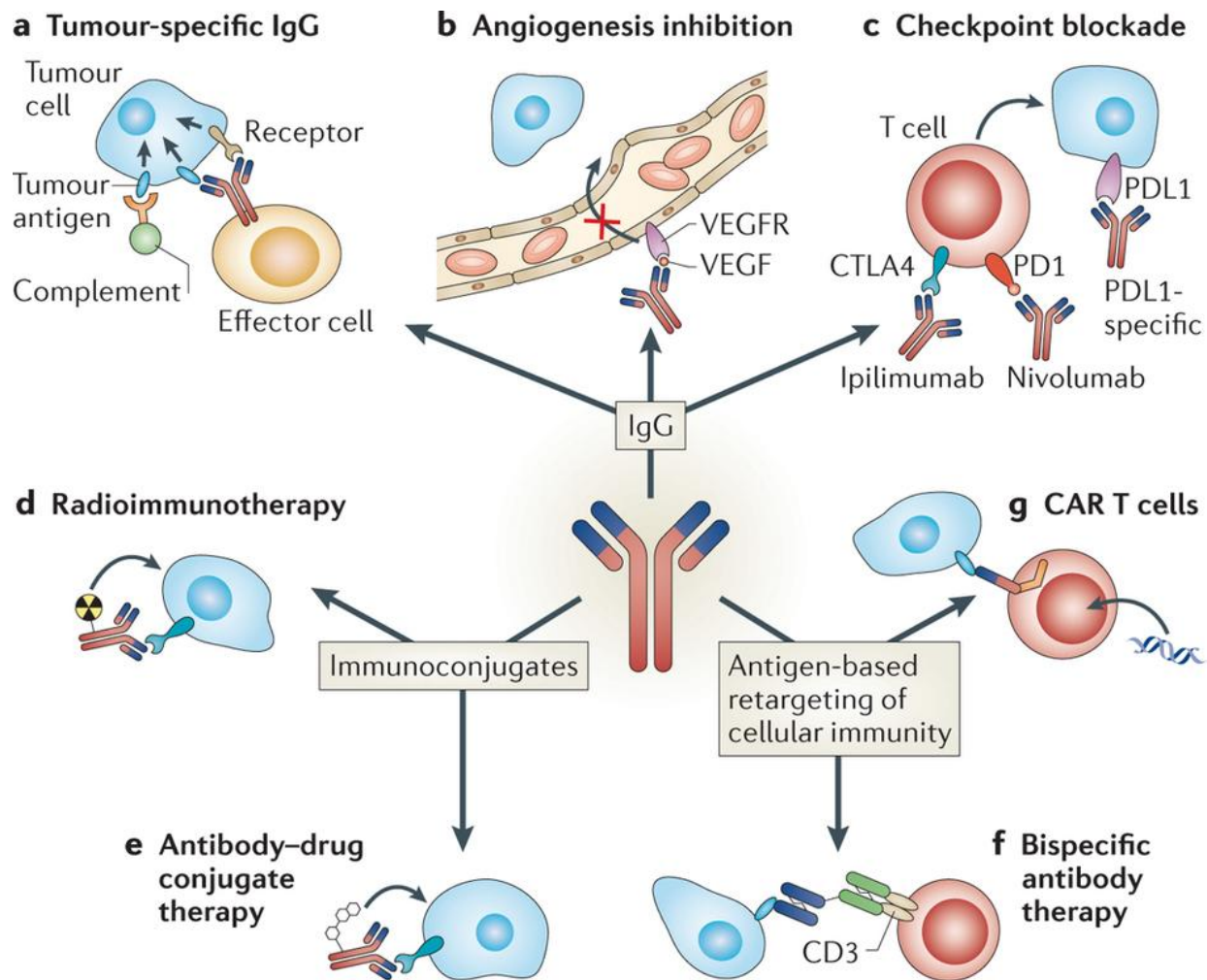
Humanised



Human

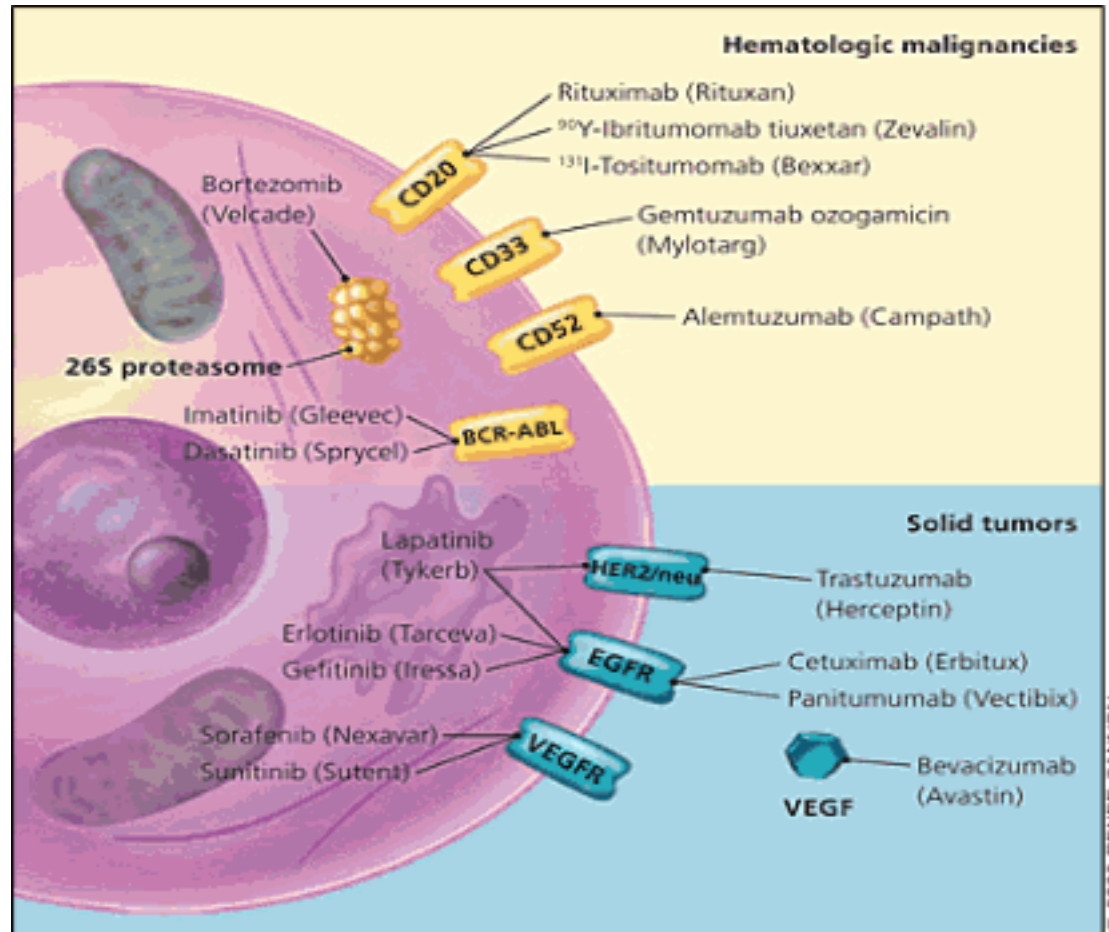


Verschillende aangrijpingspunten

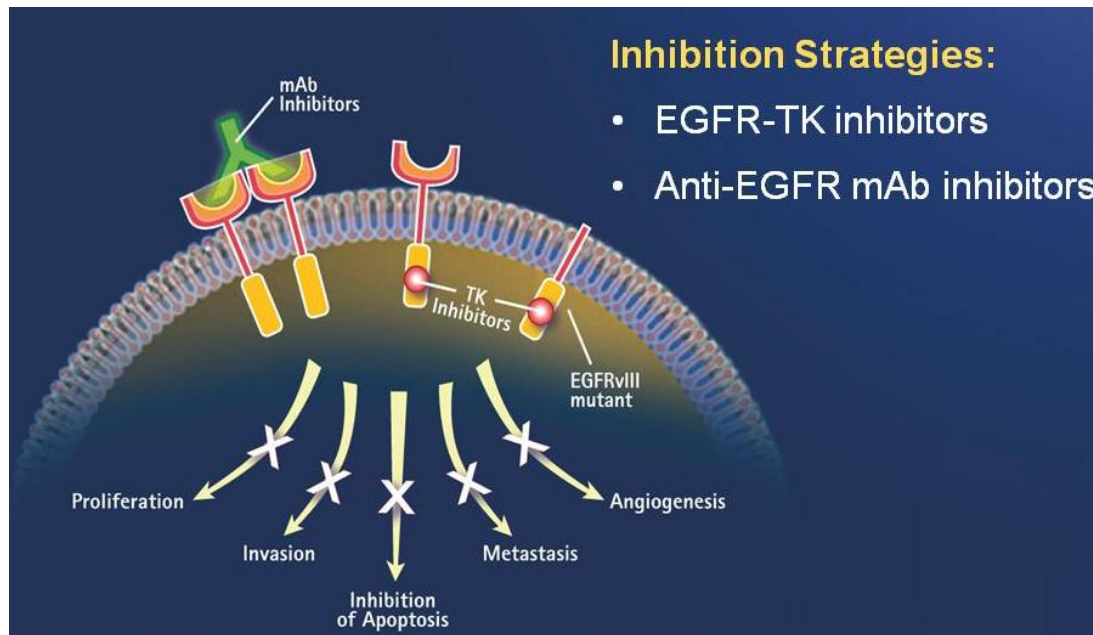


Aangrijpingspunten voor MABs in de oncologie

- EGRF (HER-1)
- HER-2
- VEGF
- CTLA-4
- Anti-CD20
- Anti-CD52

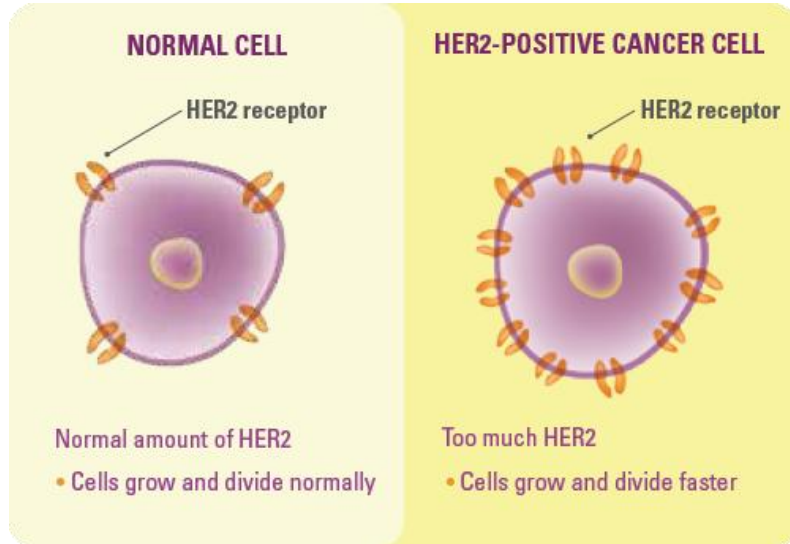


EGFR

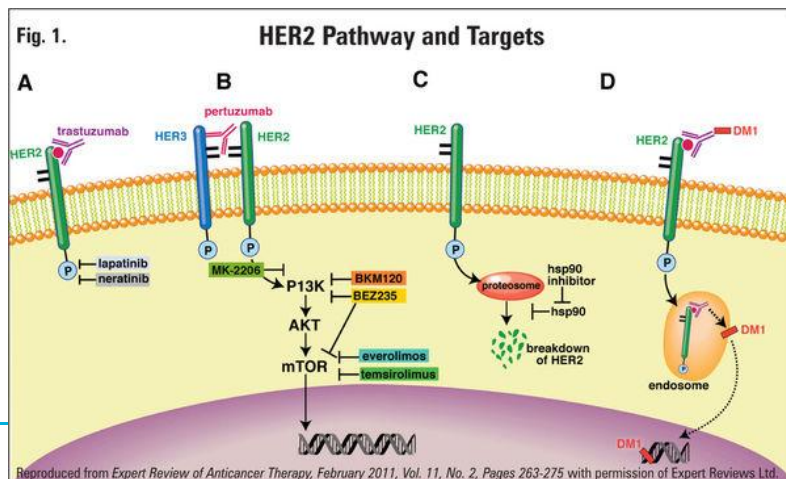


- EGFR stimuleert signalering bij genexpressie, proliferatie en overleving van de cel.
- Cetuximab, panitumumab
- Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, hoofd-hals tumoren

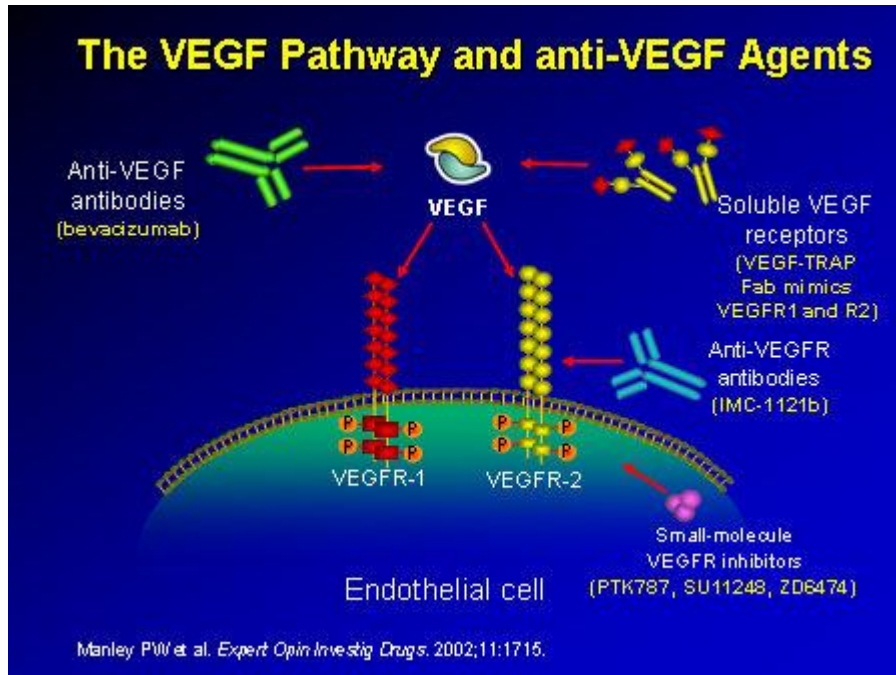
HER-2



- HER2 overexpressie bij 20-30% van de mammacarcinomen
- Trastuzumab/
Pertuzumab
- Mammacarcinoom,
gemetastaseerd
maag/slokdarmcarcinoom

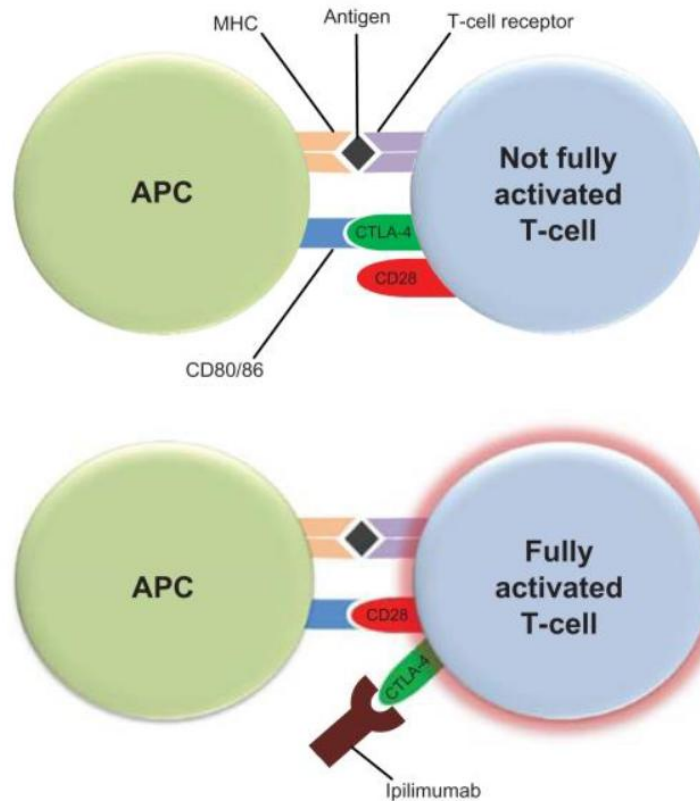


VEGF



- Stimulatie vaatnieuwvorming
- Vasculaire endotheliale groeifactoren
- Bevacizumab
- Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, niet-kleincellig long carcinoom, ovariumcarcinoom

CTLA-4



- T-cel activering en lymfocyteninfiltratie
- Ipilimumab
- Gevorderde melanomen
- Cave: maag-darmklachten

Conjugaten

Elements of an Antibody-Drug Conjugate (ADC)

Antibody

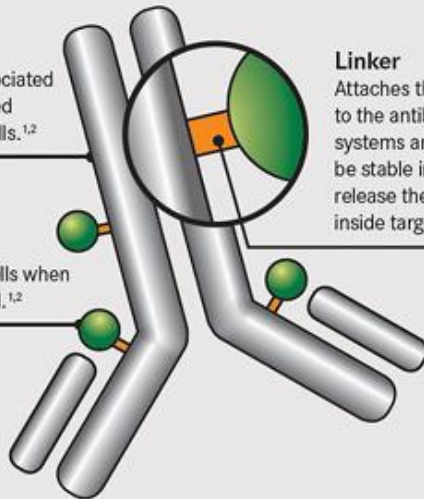
Specific for a tumor-associated antigen that has restricted expression on normal cells.^{1,2}

Cytotoxic agent

Designed to kill target cells when internalized and released.^{1,2}

Linker

Attaches the cytotoxic agent to the antibody. Newer linker systems are designed to be stable in circulation and release the cytotoxic agent inside targeted cells.¹⁻³



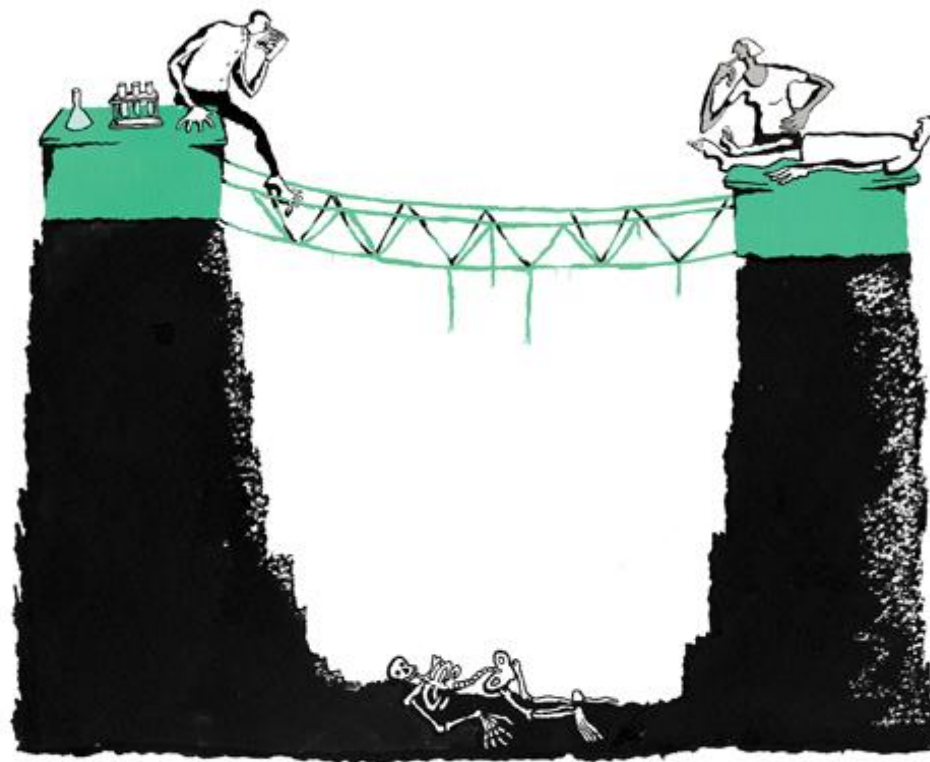
References: 1. Carter PJ et al. *Cancer J.* 2008;14(3):154-169. 2. Senter PD. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(3):235-244. 3. Polson AG et al. *Cancer Res.* 2009;69(6):2358-2364.

- Trastuzumab emtansine
- Ibritumomab tiutexan

Combinaties

Wisselende resultaten (voorbeelden)

Combinatie	Indicatie	Resultaten
Trastuzumab + pertuzumab + docetaxel versus Trastuzumab + placebo + docetaxel	Gemetastaseerd borstkanker	Betere overleving geen verschil in veiligheid
Nivolumab en ipilimumab	Gevorderd melanoom	Betere respons, mogelijk meer levertoxiciteit
Rituximab en alemtuzumab	CLL	Mogelijk betere overleving, mogelijk meer infecties
Cetuximab (EGRF) en bevacizumab (VEGF)	Gemetastaseerd colorectaal carcinoom	Slechtere progressievrije overleving en meer toxiciteit



FELIX MELLOR 2012
ADAPTED FROM AN ORIGINAL BY B. MELLOR

- **Bijw...**

- HE
- VE
- EG
- (CT

- **Kosten**



HER 2

- Trastuzumab (Herceptin[®]) (pertuzumab/ TDM-1)
 - Mammacarcinoom (palliatief en adjuvant)
 - Slokdarmcarcinoom
- Daling linkerventrikel-functie
 - Elke 3 maanden controle hartfunctie
 - Bij tekenen decompensatio cordis: overleg!
- Risicofactoren: leeftijd > 55jr en combinatie met taxanen

EGFR

- Cetuximab en panitumumab
 - Gemetastaseerd colorectaal carcinoom
 - hoofd hals tumoren
- Bijwerkingen: vooral huidtoxiciteit -> doxycycline oraal, clindamycine gel klovenzalf, evt onderbreken

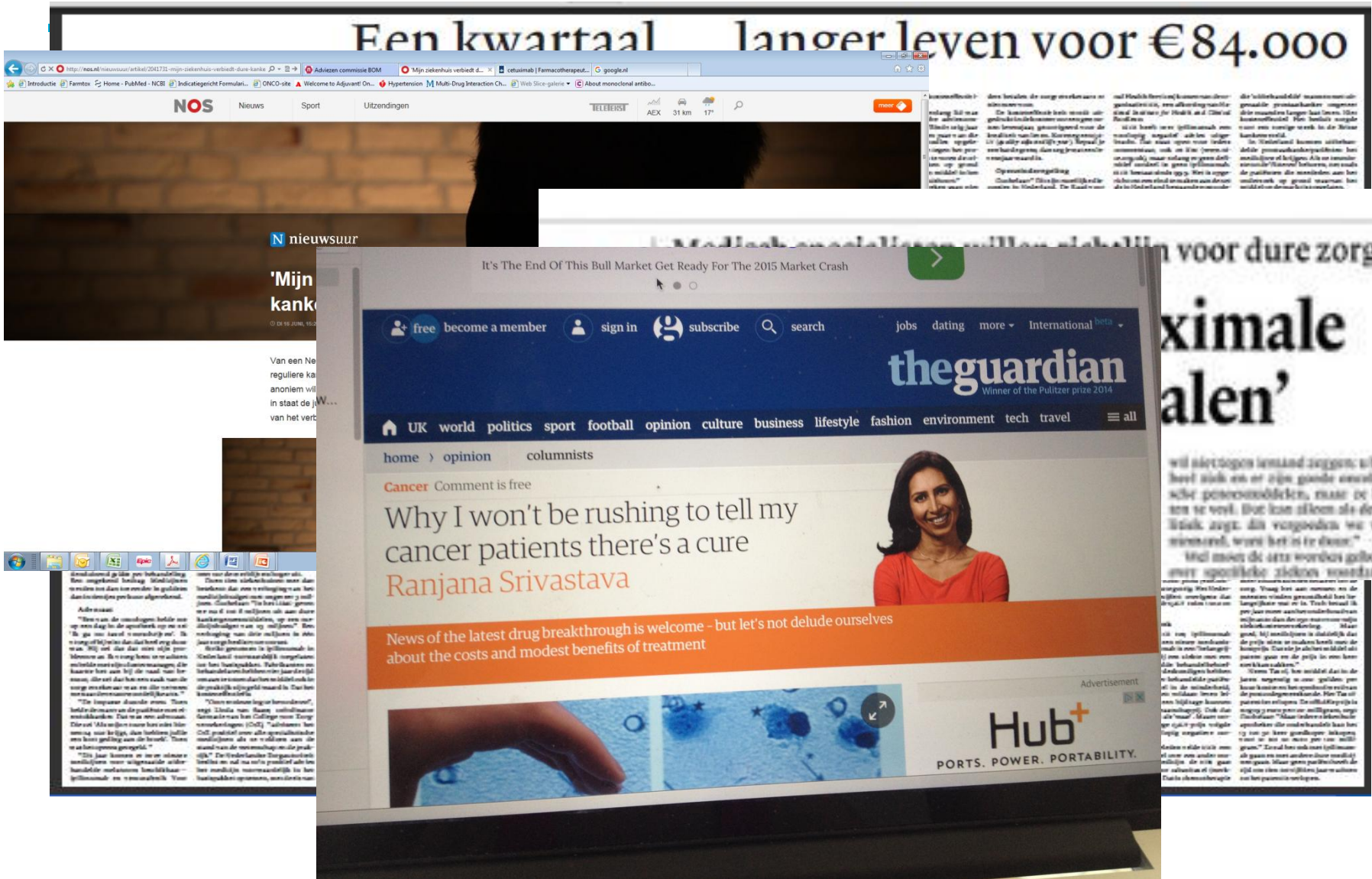


VEGF

- Bevacizumab (doseringen wisselend van 7,5mg-15mg/kg elke 2-3weken)
 - Colorectaal carcinoom
 - Ovariumcarcinoom
 - Slokdarm/maagcarcinoom
 - Longcarcinoom
- Hypertensie
 - Behandelen boven 140/90 mmHg
 - Start: calciumantagonist
- Bloeding/trombose
 - 6 weken voor operatie stoppen
- Proteinurie

CTLA-4

- Ipilimumab (4 giften a 3 weken) / Pembrolizumab
 - Gemetastaseerd melanoom
 - Activeren immuunrespons
 - Tijd tot respons > 9 weken
 - Mn immuungerelateerde bijwerkingen (ong 60% vd patienten)
 - Hypophysitis
 - Colitis
 - Hepatitis
 - Huiduitslag



Achtergrondinformatie

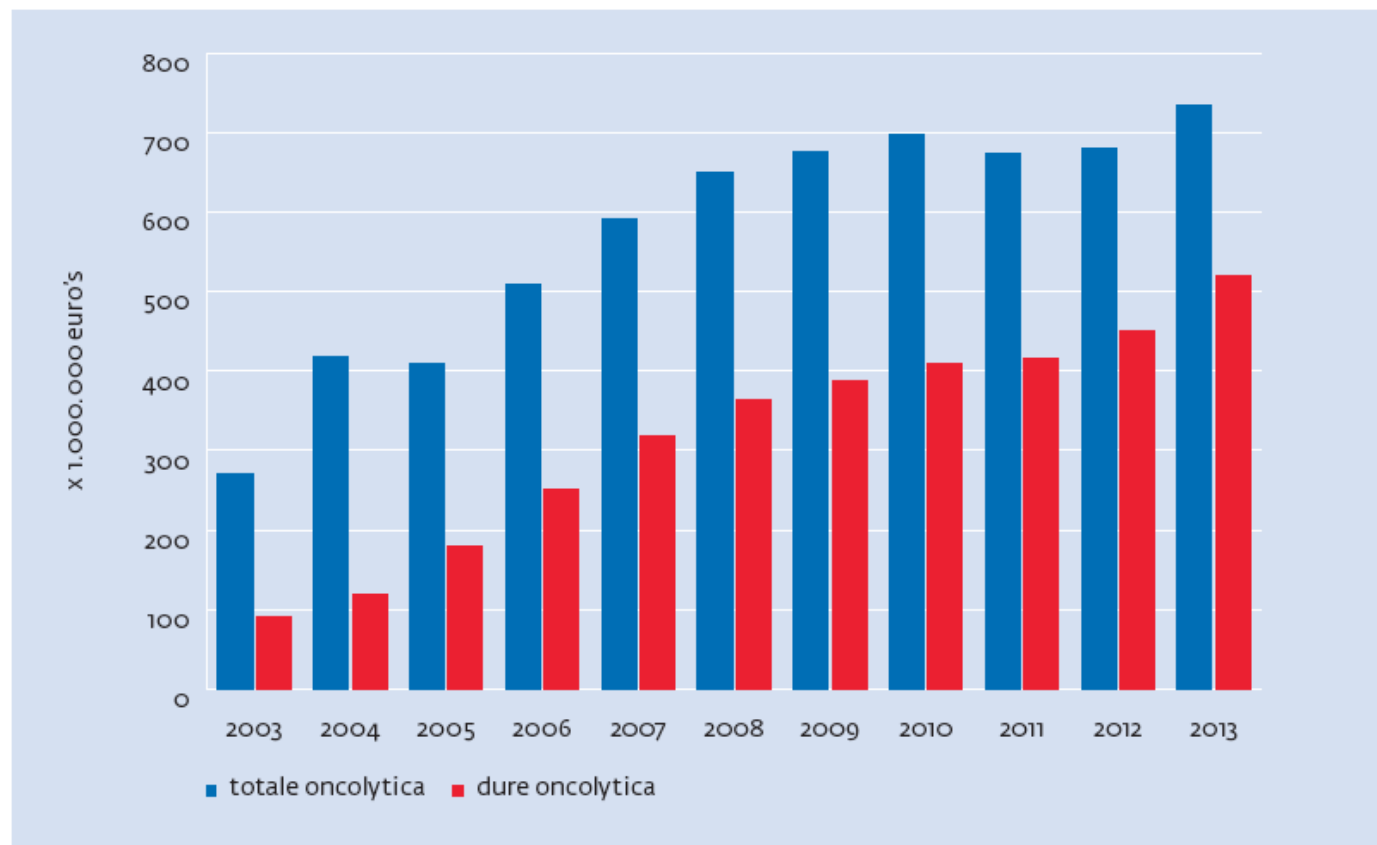
- incidentie kanker (2014) > 104.000
verwachting 2020 -> 123.000 (groei 20%)

Tabel 1: Totale kosten intramurale dure kankergeneesmiddelen, op basis van GIP-gegevens d.d. juni 2015 (geneesmiddelen uit de add-onlijst van de NZA)

	2011	2012	2013	2014*
Totale kosten (in € miljoen)	376	455	554	675
Toename t.o.v. 2011		+ 21%	+ 47%	+ 80%

Bron: KWF rapport

Ontwikkeling omzet oncolytica



KWF rapport 2014

Wat kost het dan?

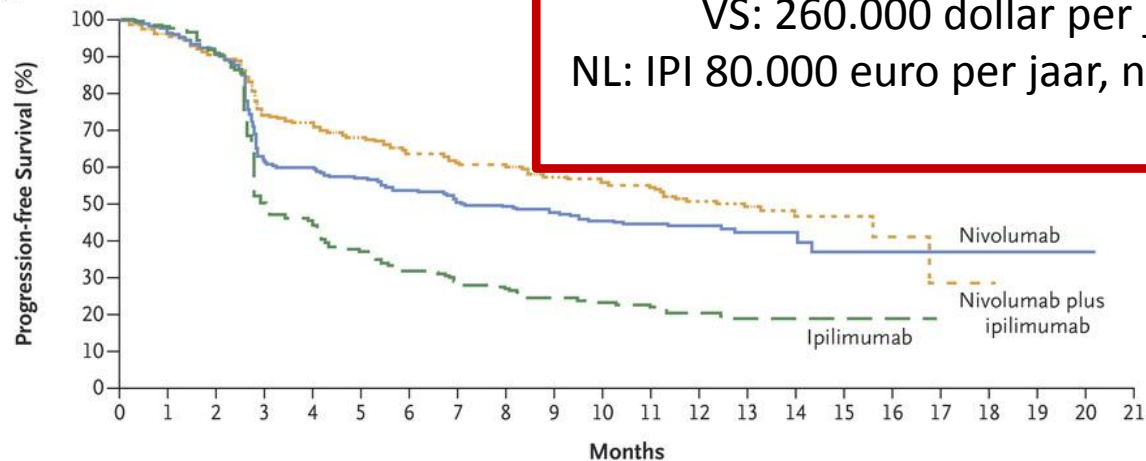
Middel	Specialité	Generiek
• Paclitaxel	€ 955,-	€ 33,-
• Docetaxel	€ 1400,-	€ 70,-
• Gemcitabine	€ 380,-	€ 90,-
• Irinotecan	€ 1100,-	€ 100,-
• Oxaliplatin	€ 1030,-	€ 25,-

Medicament	Prijs
Rituximab	€ 1400,-
Cabazitaxel	€ 4600,-
Bevacizumab	€ 1300,-
Trastuzumab 6mg/kg	€ 1800,-
Ipilimumab	€ 20.000,-
Sunitinib	€ 4000,- per maand
Everolimus	€ 3600, per maand

Nivolumab (anti PD-1)

- Melanoom stadium IV
- IPI: PFS 2.9 -> Nivolumab 6.9 -> combi 11.5

A Intention-to-Treat Population



No. at Risk

Nivolumab	316	292	271	177	170	160	147	136	132	124	106	86	50	38	14	9	6	2	1	1	1	0
Nivolumab plus ipilimumab	314	293	275	219	208	191	173	164	163	151	137	116	65	54	18	11	7	2	1	0	0	0
Ipilimumab	315	285	265	137	118	95	77	68	63	54	47	42	24	17	7	4	3	0	0	0	0	0

Kosten :

VS: 260.000 dollar per jaar

NL: IPI 80.000 euro per jaar, nivolumab?

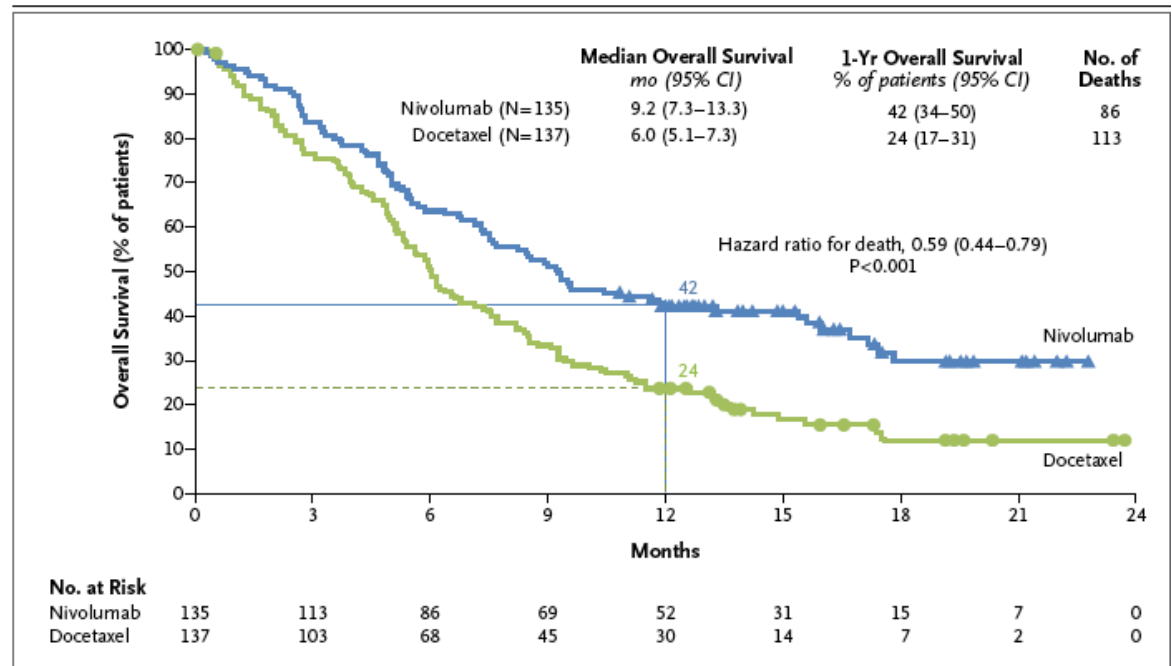
Nivolumab bij longkanker

2^e lijns behandeling

3,2 maanden winst

medicijnkosten **volgt**
(80.000 euro per jaar?)

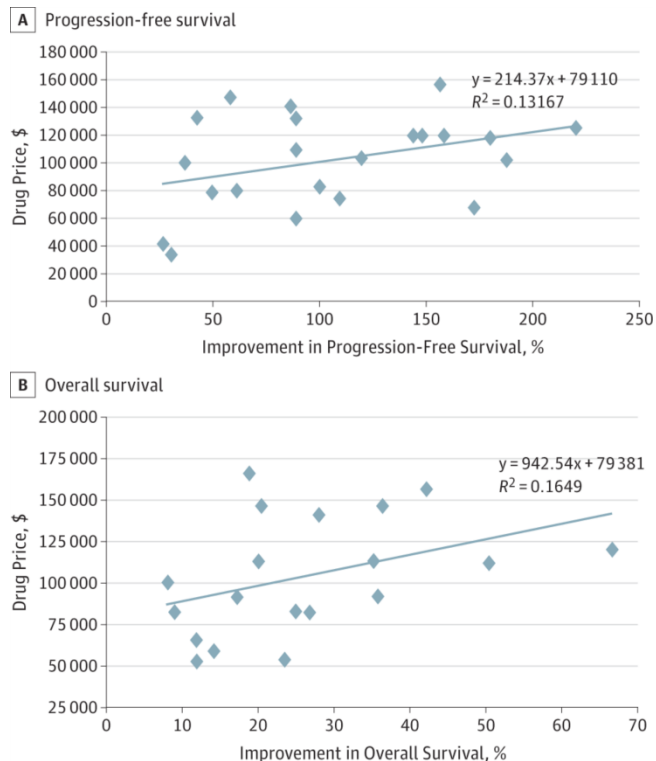
FDA/EMA positief



Incidentie: 10.000 p/jaar NSCLC -> 80%
gemetasteerd

NEJM, online juni 2015

Effectiever dus duurder?



- Geen effect tussen effectiviteit en kosten van een geneesmiddel
- “current pricing models are not rational but simply reflect what the market will bear”

From: **Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs**
JAMA Oncol. 2015;1(4):539-540. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0373

Wie is de baas?



Commissie BOM

- ingesteld door beroepsgroep
- internist-oncologen, klinisch farmacoloog, statisticus, longarts, farmaco-econoom (sinds 2012)
- PASKWIL criteria
- registratie betekent nog niet direct indicatie
- bijzonder enige beroepsgroep die dit heeft binnenkort Europese commissie

Beoordeling CieBom

1. kankersoort
2. vergelijken met referentiebehandeling in Nederland
3. kwaliteit van de studie
4. effectiviteit
5. kosten

PASKWIL-criteria 2012*

Palliatief, effectiviteit

- progressievrije overleving	> 2 maanden / HR < 0,7
- mediane overleving	> 2 maanden / HR < 0,7

Adjuvant, effectiviteit

- mediane duur overleving	langer dan therapie
- 5-jaarsoverleving	> 5% / HR < 0,7

Specifieke bijwerkingen

- lethaal	< 5%
- acuut, ernstig	< 25%
- chronisch	< 10%

Kwaliteit van leven

- geen ernstige deterioratie	-
------------------------------	---

Impact van behandeling

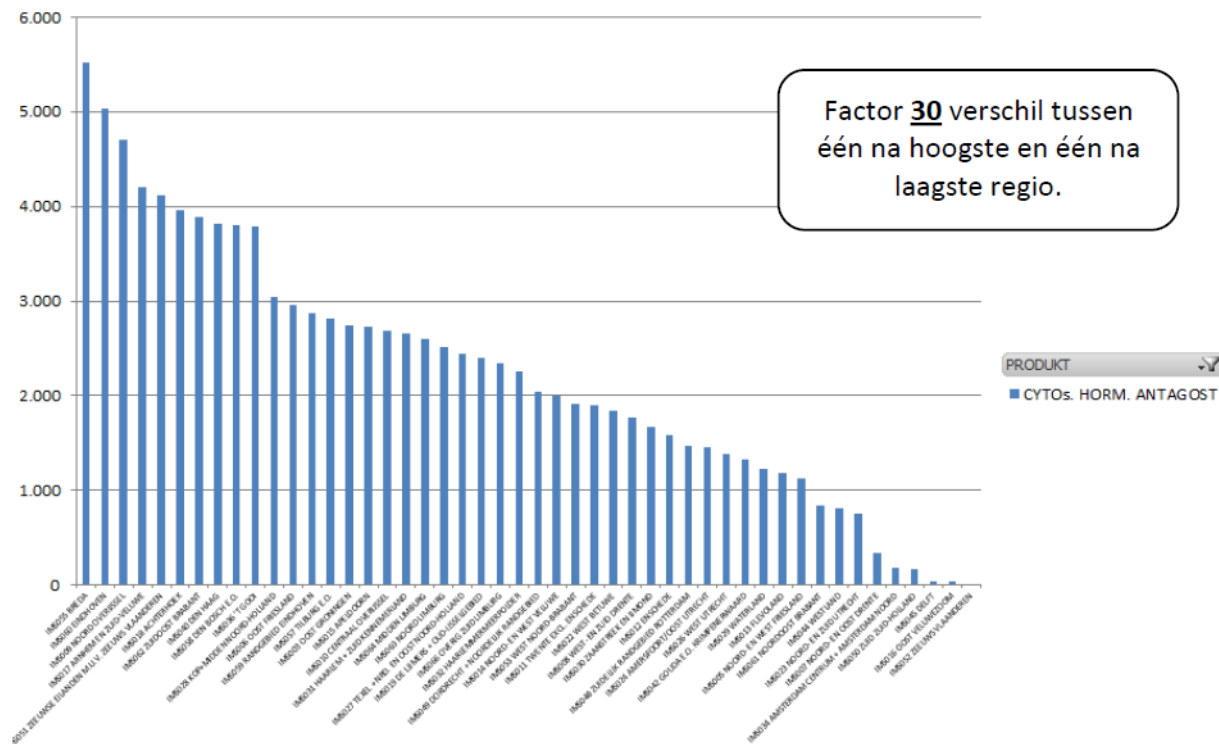
- acceptabele behandellast	-
----------------------------	---

Level of evidence

- fase-III-studie(s)	≥ 1
----------------------	-----

*Met weging van kankersoort, lijn van behandeling, referentiebehandeling in Nederland, kwaliteit en type studie. De kosten worden benoemd.

Praktijkvariatie



Figuur 2.1: regionale omzet in €/1000 inwoners voor mCRPC producten enzalutamide en abirateron acetaat



Mogelijkheden om kosten te beïnvloeden

- farmaceutische industrie
- europees niveau
- landelijk niveau
- ziekenhuis
- ontwikkeling biomarkers
- **niet in de spreekkamer**

Wat mag een levensjaar kosten?

1. € 40.000
2. € 80.000
3. € 200.000 - 700.000
4. € 2.000.000
5. En wat vindt u?

1. Nice data
2. QALY bij Raad voor volksgezondheid en zorg
: **Quality-adjusted life year** (QALY)
3. Pompe-Fabry
4. deltawerken

Conclusies Mab-jes

- Verschillende specifieke aangrijpingspunten, leiden naar specifieke target-gerelateerde bijwerkingen
- Geen interacties
- Hoge toenemende kosten!
 - -> maatschappelijke consequenties
 - Discussie buiten de spreekkamer!