



DCCCG dag December 2018





DCCG dag 13-12-2018, WG Systemische therapie

- Uitkomst enquête, formulering van advies aan DCCG bestuur
- Update SALTO studie; indicatie S-1 in adjuvante setting
- Duur adjuvante chemotherapie bij hoog-risico stadium III (T4/N+ of Tany/N2) coloncarcinoom
- HER2, TRK fusion bepalingen als standaard bij mCRC
- Nieuwe studies

Uitslag enquête 2018 WG systemische therapie

Respons:
20/23 leden

Factoren die de inclusie in mijn centrum in onderzoeker- geïnitieerd onderzoek kunnen verbeteren	Geen invloed	Enige invloed	Grote invloed
Meer ondersteunend personeel (research VPK, trialmedewerker, etc.)	5%	20%	75%
Meer spreekuurtijd om studies aan patiënten uit te leggen	15%	55%	30%
Betere medewerking van afd. apotheek	60%	35%	5%
Betere medewerking van afd. radiologie	40%	45%	5%
Betere medewerking van afd. pathologie	55%	40%	5%
Betere medewerking van directie bij verkrijgen van goedkeuring voor lokale uitvoerbaarheid	50%	35%	15%
Betere medewerking van juridische afdeling bij afhandelen contracten (Clinical Trial Agreements)	40%	50%	10%
Betere uitleg/informatie van studies door hoofdonderzoeker	65%	35%	0%
Betere informatie over de haalbaarheid van de studie in mijn centrum (incidentie van studiepopulatie)	50%	40%	10%
<i>Toegevoegd door WG leden</i>			
Betere medewerking laboratorium			5%
Meer financiële middelen			10%
Betere afstemming centrale en lokale METC		5%	



Stelling	eens	neutraal	oneens	geen mening
Voor een actief lidmaatschap van de DCCG werkgroep systemische therapie is een nader vast te stellen minimum aantal geïncludeerde patiënten per jaar vereist.	60%	15%	25%	
DCCG studies worden alleen geopend in centra die een minimum aantal patiënten per jaar kunnen garanderen. Dit minimum aantal is afhankelijk van de betreffende studiepopulatie.	65%	15%	20%	
Participerende centra die 2 achtereenvolgende jaren beneden een vooraf vastgesteld minimum aantal patiënten includeren worden gesloten voor verdere deelname aan de betreffende DCCG studie.	60%	30%	5%	5%
DCCG studies worden alleen geopend in centra die een nader vast te stellen minimum inclusie/jaar hebben getoond in eerdere studies binnen dezelfde patiëntenpopulatie. Dit minimum aantal is afhankelijk van de betreffende studiepopulatie.	45%	30%	25%	
Centra die niet aan deze minimum inclusie hebben voldaan kunnen voorwaardelijk worden toegelaten voor deelname aan nieuwe studies in de betreffende patiëntenpopulatie als er aantoonbare verbeteringen zijn ingevoerd die tot betere inclusie zullen leiden, of, in geval van nieuwe centra, als deze aannemelijk maken dat aan de minimale inclusie kan worden voldaan.	80%	15%	5%	
De DCCG moet een coördinerende rol spelen in de uitvoering van multicenter farmastudies bij CRC patiënten in Nederland.	75%	15%	10%	
Afspraken tussen de DCCG en farma zijn noodzakelijk om de inclusie van DCCG studies te waarborgen.	65%	25%	10%	
Centra die buiten de DCCG om worden benaderd voor multicenter farmastudies moeten de betreffende farma verwijzen naar de DCCG voor verdere afspraken.	55%	25%	20%	

Stelling	eens	neutraal	oneens	geen mening
De DCCG moet zich niet mengen in contacten tussen centra en farma.	15%	45%	30%	10%
Inkomsten uit farmastudies zijn noodzakelijk om te kunnen participeren aan DCCG studies.	75%	5%	20%	
Indien een multicenter farmastudie in het DCCG netwerk wordt uitgevoerd betaalt de farma een eenmalig bedrag aan de DCCG voor bekendmaking en relevante updates van de studie via website, nieuwsbrief, DCCG dag, etc.	65%	35%		
Indien een competitieve farmastudie naast een DCCG studie gaat lopen, dienen alleen centra te worden geselecteerd voor de farmastudie die voldoende inclusie hebben gehad in eerdere DCCG studies.	25%	35%	35%	5%
Indien een farmastudie competitief is met een DCCG studie heeft de DCCG studie altijd prioriteit (wordt als eerste aan de patiënt aangeboden).	45%	40%	10%	5%
Indien een farmastudie competitief is met een DCCG studie bepaalt het centrum zelf de inclusie per studie.	15%	50%	30%	5%
Indien een farmastudie competitief is met een DCCG studie wordt met centra die aan beide studies deelnemen afgesproken dat de inclusie in de DCCG studie tenminste even goed is als in de farmastudie.	40%	45%	10%	5%
Indien een competitieve farmastudie naast een DCCG studie gaat lopen heeft de DCCG inzage in het aantal geïncludeerde patiënten in de farmastudie.	45%	10%	35%	10%



Uitslag enquête 2018 WG systemische therapie

- Meer ondersteunend personeel en te weinig tijdens spreekuur zijn belangrijkste factoren die inclusie in studies zouden kunnen verbeteren
- Actief lidmaatschap DCCG vereist minimum aantal te includeren patiënten per jaar
- DCCG studies alleen openen in ZH met voldoende inclusie
- Slecht-includerende ZH sluiten, mogen alleen onder voorwaarden deelnemen aan nieuwe studie
- Multicenter farmastudies CRC: coördinerende rol voor DCCG, afspraken over evt. competitieve DCCG studies
- ZH moeten farma verwijzen naar DCCG wanneer zij benaderd worden voor CRC studies
- Bij competitieve farmastudies wensen ZH autonomie over inclusie
- ZH hebben inkomsten farmastudies nodig om aan DCCG studies te kunnen participeren
- Farma moet DCCG betalen voor gebruik DCCG netwerk



Update SALTO study

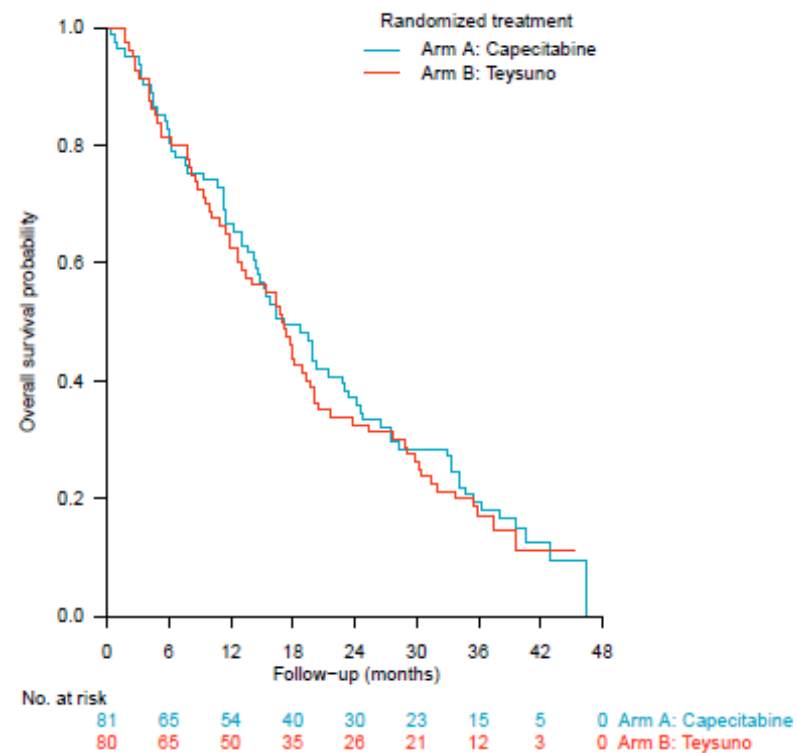
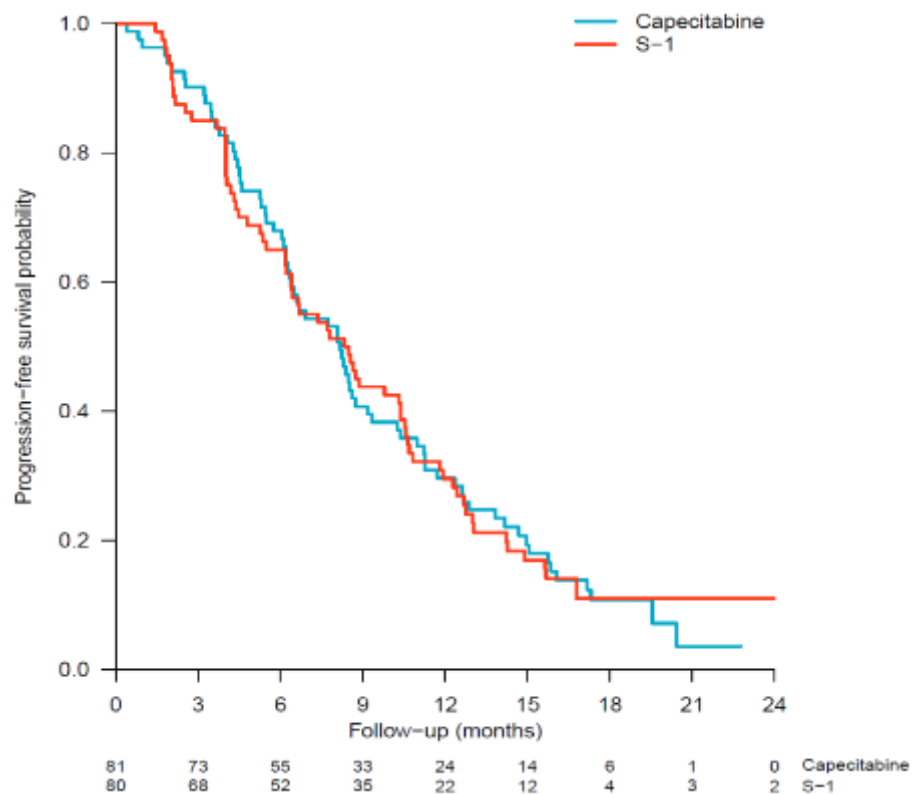
- Capecitabine +/- bevacizumab (n=81) vs S-1 +/- bevacizumab (n=80) in 1st line mCRC
- Primary endpoint incidence of handfoot syndrome was met:

	capecitabine	S-1	
All grade HFS	73%	45%	p = 0.0005
Grade 3 HFS	21%	4%	p = 0.003

- No difference in PFS



Update SALTO study - capecitabine vs S-1 (Teysuno^R)



	capecitabine	S-1	
Median PFS	8.2 m	8.4 m	p = 0.89
Median OS	17.1 m	17.0 m	p = 0.70



Role of S-1 in daily practice

- S-1 is approved as an alternative for capecitabine in patients with metastatic CRC/breast cancer not tolerating capecitabine because of HFS
- Capecitabine-induced cardiotoxicity occurs in 6% of patients, mostly already during 1st cycle¹
- S-1 appears to be a safe alternative for patients with capecitabine-induced cardiac toxicity²

¹Kwakman J et al. Eur J Cancer 2017; May, 76:93-99; ²Kwakman J et al. Eur J Cancer 2017; Aug, 81:13-134



Should S-1 also be used in the adjuvant setting?

Asian studies:

- S-1 is superior to UFT/LV in stage II-III rectal cancer (n=961), 5-yr RFS 66.4% vs 61.7% (HR 0.77, p 0.01), 5 yr OS 82% vs 80.2%¹
- S-1 is non-inferior to UFT/LV in stage III colon cancer (n=1518), 3-year DFS 75.5% vs 72.5% (HR 0.85, 95% CI 0.70-1.03)²
- S-1 is *not* non-inferior to capecitabine in stage III CRC (n=1564), 3-year DFS 77.9% vs 82% (HR 1.23, 95% CI 0.89-1.70)³



S-1 versus capecitabine in the adjuvant setting

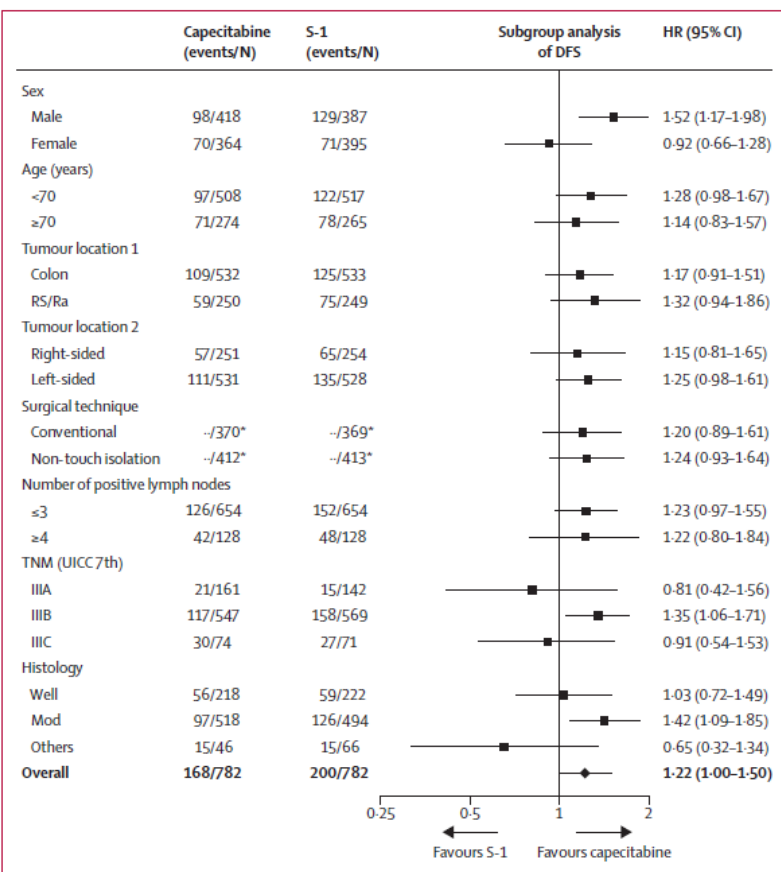
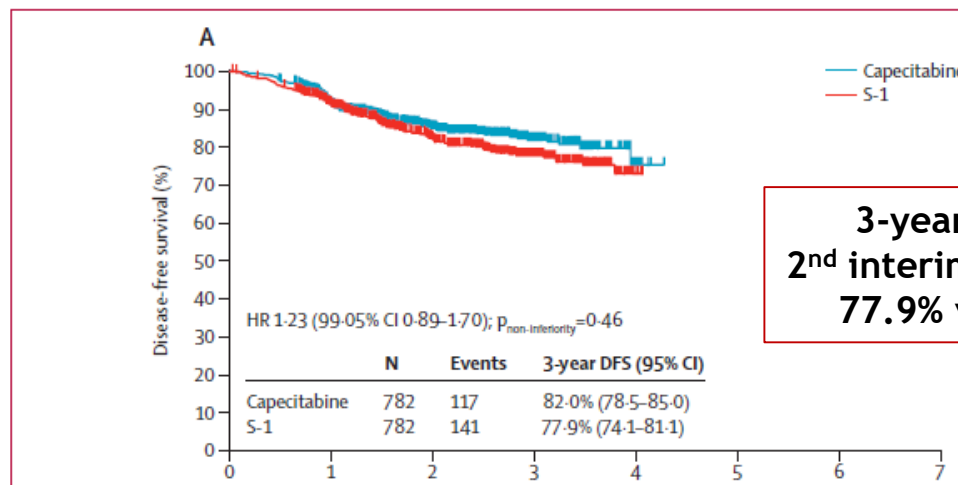
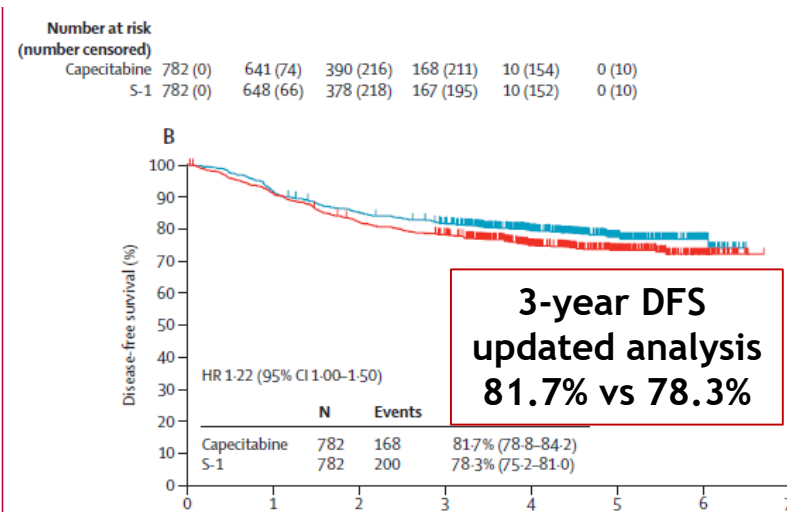


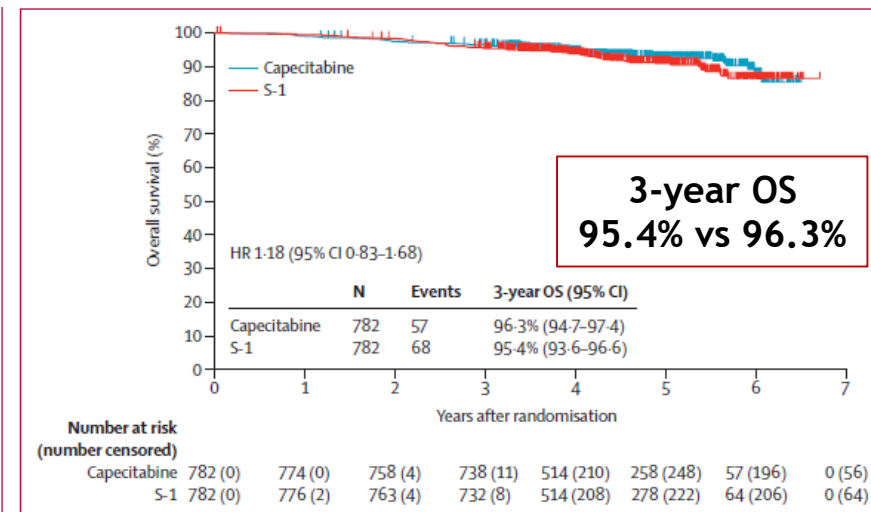
Figure 3: Subgroup analyses of disease-free survival



**3-year DFS
2nd interim analysis
77.9% vs 82%**



**3-year DFS
updated analysis
81.7% vs 78.3%**

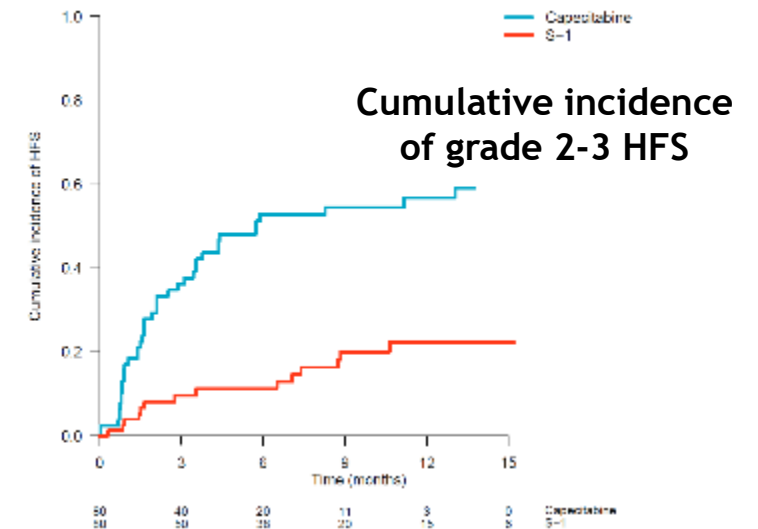


**3-year OS
95.4% vs 96.3%**



Should S-1 also be used in the adjuvant setting?

- Median time to occurrence of grade 2-3 HFS with capecitabine is 2 months¹
- A minority of patients experience cardiac toxicity, which usually occurs early during treatment², in whom adjuvant treatment often is discontinued
- S-1 is an alternative for capecitabine in the adjuvant treatment of colon cancer



¹Kwakman J et al. Ann Oncol 2017; ²Kwakman J et al. Eur J Cancer 2017



Duur adjuvante chemotherapie bij hoog-risico stadium III coloncarcinoom (T4/N+ of Tany/N2)

Prespecified margin for non-inferiority: upper limit of 2-sided 95% CI of HR does not exceed 1.12

	Non-inferiority 3 versus 6 m	Non-inferiority	Absolute difference 3 yrs DFS	clinical relevance
T4 and/or N2	1.12 [1.03-1.23]	no	- 1.7%	no
FOLFOX	1.20 [1.07-1.35]	no	- 3.2%	no (?)
CAPOX	1.02 [0.89 - 1.17]	no	+ 0.1%	no

Aanbevelingen NL richtlijn:

CAPOX: 3 maanden is voldoende

FOLFOX: bij goede tolerantie na 3 maanden kan worden overwogen door te gaan tot 6 maanden voor een beperkte extra winst



HER2 status in CRC

- Resistance to anti-EGFR therapy may be associated with aberrant MEK-AKT pathway through HER2 upregulation
- HER2 protein overexpression in 1.3% stage II-III and 2.2% metastatic CRC patients, of whom 83% and 96% showed HER2 amplification, respectively¹
- HER2 overexpression is associated with *KRAS/BRAF* wildtype status, not with PFS/OS

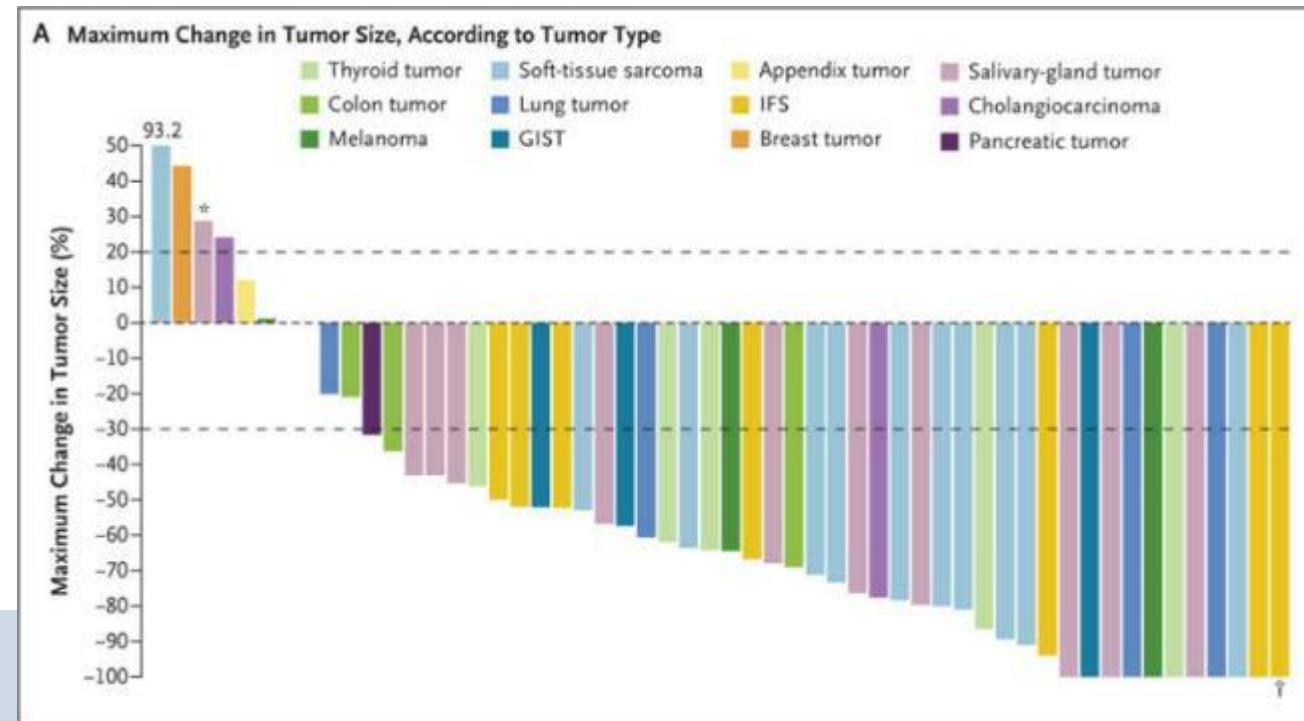
HER2 altered, pretreated mCRC:

- HERACLES trial: trastuzumab + lapatinib showed RR of 30% (n=27)²
- My Pathway basket trial: trastuzumab + pertuzumab showed RR of 38% (n=37)³



TRK fusion status in CRC

- Tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion leads to “oncogene addiction” in 1% of all solid tumors
- Larotrectinib, a selective TRK inhibitor, results in a RR of 75% in TRK fusion-positive cancers (n=55), of which 71% had a duration of > 1 year¹
- FDA approved in December 2018
- Patient access program of Bayer in NL





Immunotherapy trial in mCRC/endometrial cancer patients with MSI or MSS tumors

- Ataluren (oral drug, registered for M. Duchenne) may increase expression of neo-antigens, and thereby increase efficacy of checkpoint-inhibitors

Trial design:

- Ataluren + pembrolizumab
- Phase I (6-12 patients MSI or MSS) followed by phase II (20 MSI, 15 MSS patients)
- Endpoints: response rate, PFS

Main inclusion criteria:

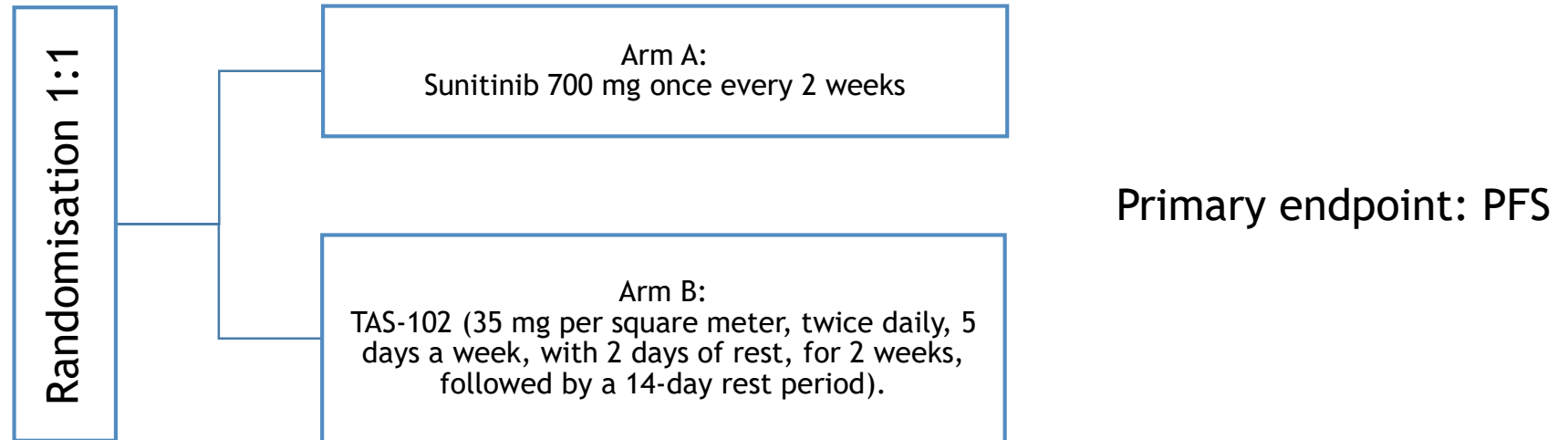
- Metastatic CRC or endometrial cancer
- WHO PS 0-1
- Measurable disease
- Previous treatment with at least one regimen, or refused palliative chemotherapy; no prior immunotherapy

Trial will open January/February 2019 in AMC



SUNRISE CRC phase II/III trial

- High-dose sunitinib phase I: MTD 700 mg q 2 weeks
- 5/25 of mCRC patients had PFS \geq 5 months
- Fatigue was the only grade \geq 3 toxicity occurring in $>$ 5% of patients



- Main inclusion criterium: indication for treatment with TAS-102, WHO PS 0-2
- Randomisation 1:1, N = 60
- Hypothesis: A clinically relevant increase in median PFS from 2 months (TAS-102) to 5 months (sunitinib)