

Biologicals in de  
longziekten.  
Piet van Valenberg,  
longarts.

# Biologicals

- Astma : anti IgE : omalizumab = Xolair
- Sarcoidosis : infliximab : anti-TNFalfa
- Bronchuscarcinoom

# Bronchus carcinoom

- Chemotherapie
- Aranesp : darbepoëtine, sc 1 x per 3 weken. Glycoproteïne dat via recombinant DNA-techniek wordt geproduceerd. Het stimuleert de erythropoëse met een overeenkomstig werkingsmechanisme als het endogene hormoon erythropoëtine.
- Neulasta : pegfilgrastim = vervaardigd door recombinant DNA-techniek. Het is een covalent conjugaat van recombinant humaan G-CSF met één enkel molecuul polyethyleenglycol (PEG) van 20 kDa. Het is een vorm van filgrastim, met een identiek werkingsmechanisme en met verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. 1x per 3 weken, sc toediening.

# Kosten :

- Xolair anti-IgE : gem dosis 375 mg per 2 weken sc, betekent +/- 1.800 euro/mnd, dus 22.000 euro/jr.
- Remicade infliximab iv: 600 euro per flacon. 1800 euro/keer a 8 weken, zeg 12.000- 15.000 euro/jr.
- Aranesp: 300 euro per 4 ww spuiten sc.
- Neulasta: 1.000 euro per ww spuit sc.

# Bronchuscarcinoom

## Chemotherapie effect/overleving

- SCLC
- NSCLC : st 4 mediane overleving 6 mndn (BSC), met chemotherapie 8-10 maanden. Dus winst gemiddeld 3 maanden.

# Chemotherapie kosten gemiddeld op 70 kg, 170 cm, L.O. 1,8

- Cis/pem                      4 kuren 10.000 euro
- Cis/gem                      4 kuren 800 euro
- Carbo/pem                  4 kuren 10.000 euro
- Carbo/docetaxel          4 kuren 3500 euro
- Cis/eto                      4 kuren 300 euro

# Indicaties Biologicals

**NSCLC st IV behandeling.**

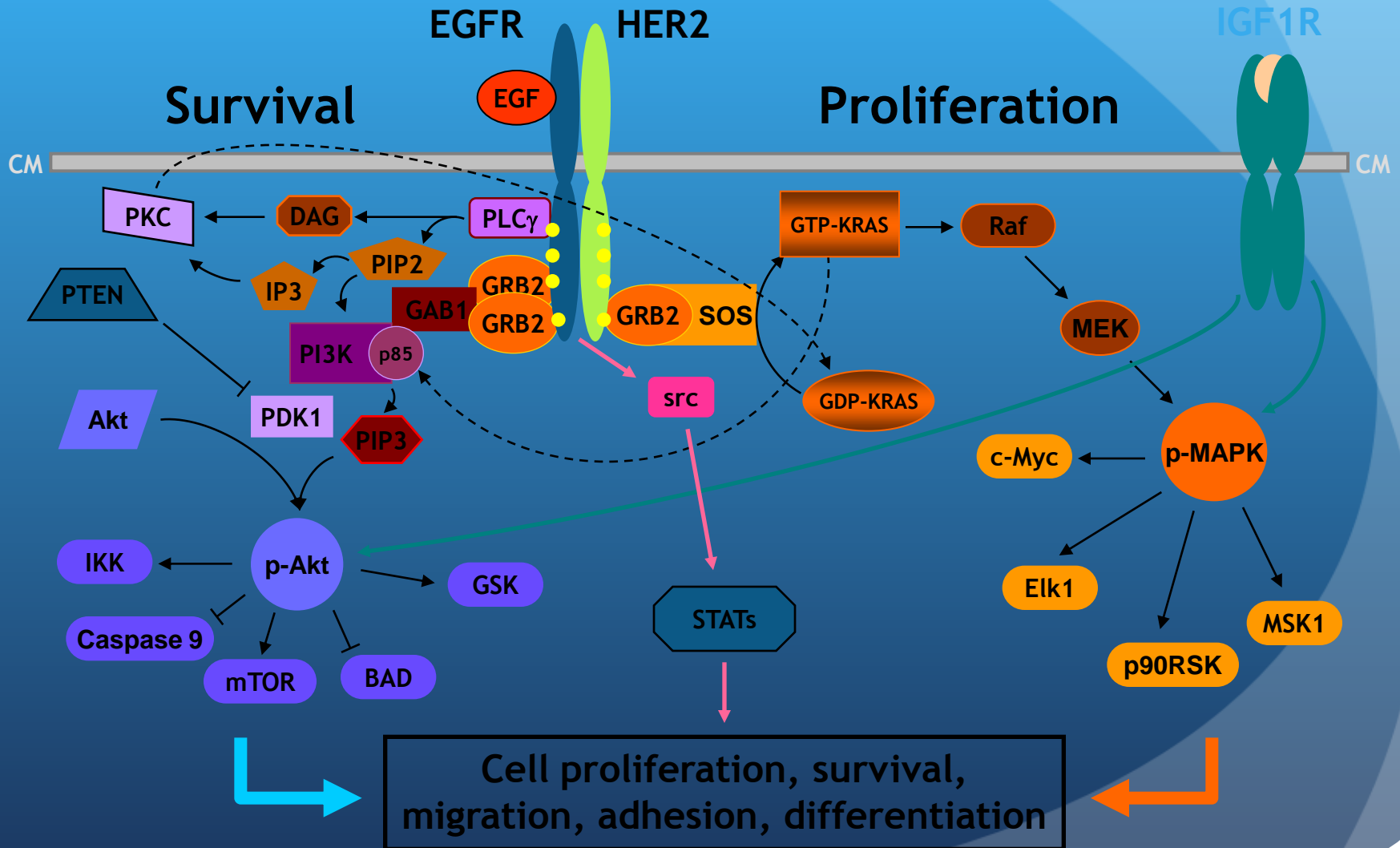
# bevacizumab

- Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG1), vervaardigd uit een zoogdiercellijn (Chinese hamsterovarium). Bindt zich aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), waardoor de binding van VEGF aan de VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren op het oppervlak van endotheelcellen belemmerd wordt. Remt hiermee de vorming van bloedvaten in tumoren en zodoende de tumorgroei



- Moleculair genetisch onderzoek bij longkanker
- Nieuwe inzichten
- Key driver genetic alterations
- Oncogenic addiction model
- Belangrijkste: bij adenocarcinomen EGFR activerende mutaties, KRAS mutatie, rearrangement ALK (anaplastic lymphoma kinase) gen

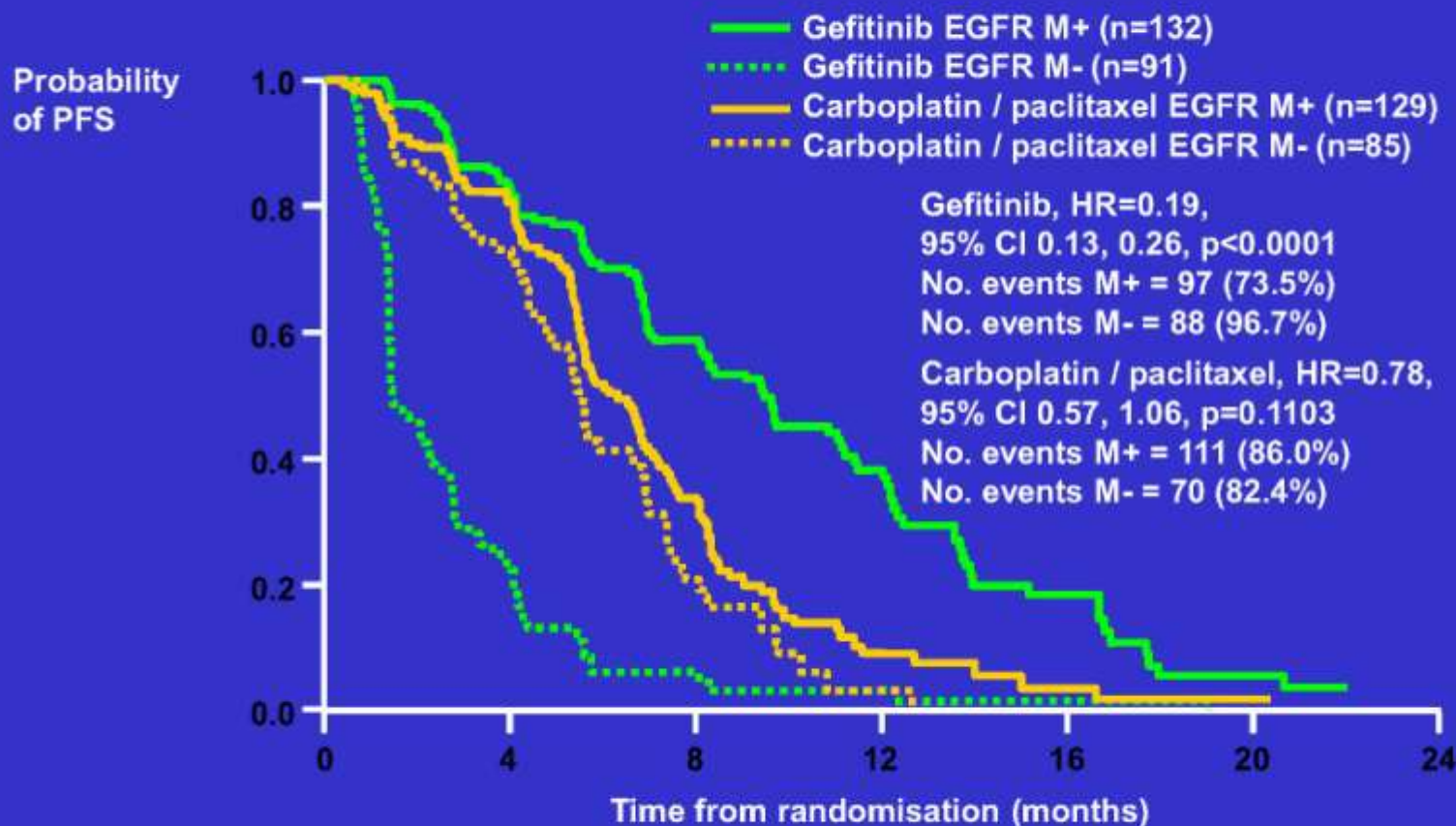
# EGFR signal transduction pathways



# EGFR- Tyrosine kinase remmer

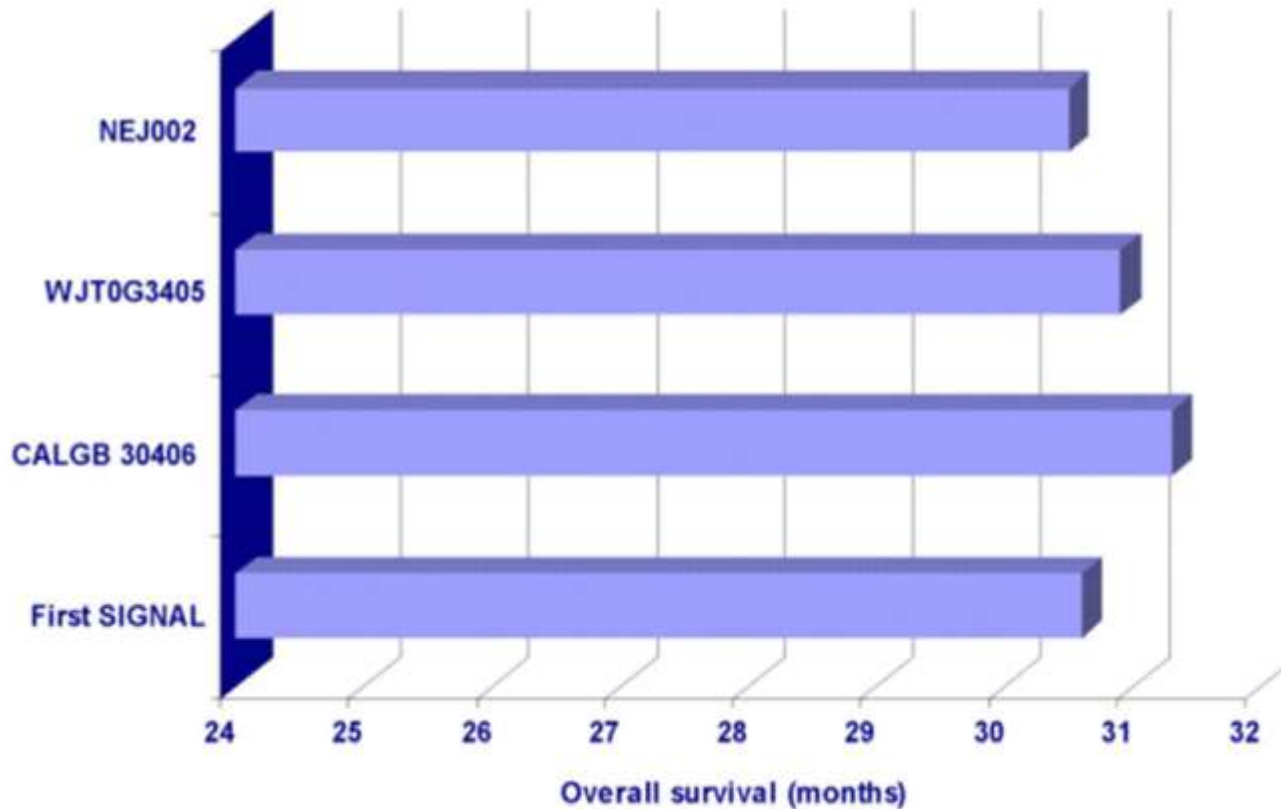
Is een small molecule, en daarmee strikt genomen geen biological, wel duidelijk targeted therapy.

# Comparison of PFS by mutation status within treatment arms



Hazard ratio <1 implies a lower risk of progression in the M+ group than in the M- group  
M+, mutation positive; M-, mutation negative

## Stage IV EGFR-mutated NSCLC survival



Maemondo M et al, NEJM 2010; Mitsudomi T et al, Lancet oncol 2010; Janne P.A et al, ASCO 2010; Lee J.S et al, WCLC 2009

# EGFR- Tyrosine kinase remmer

## Bijwerkingen:

- Huidrash (>75%): milde erytheem, papulopustuleuze rash, korstvorming
- Droge huid(kloven), droge slijmvliezen en eczeem (7-35%), nagelriemontsteking (12%)
- Haarverandering, conjunctivitis (14-21%)
- Diarree (40-50%), gewichtsverlies, N, V
- Verhoogde leverenzymen, interstitiele longziekte



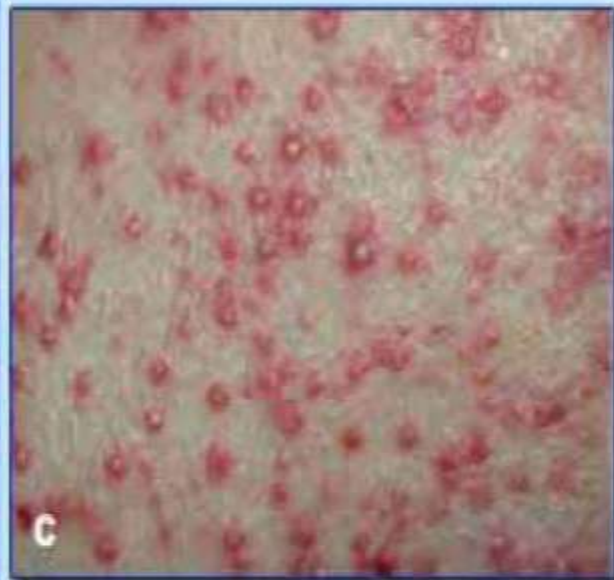


Figure 1. Acneiform eruption. (A) papular lesions on the chest, (B) V-shaped papulopustular eruption on the back, (C) close up of follicular pustules, (D) confluent pustules on the nose.  
From Segaeert<sup>5</sup> with permission.

Acne-achtig beeld:

Erlotinib: >50%

(16% gr 3)

# Gefitinib (Iressa)

- Verkrijgbaar in 250 mg tabletten , 85 euro/stuk, 2.500 euro/maand, 30.000 euro/jaar





# Erlotinib (Tarceva)

- Erlotinib is verkrijgbaar in sterktes van 150mg, 100mg en 25mg
- 150 mg tablet 75 euro, 2.100 euro/maand, 25.000 euro/jaar



# Te verwachten ontwikkelingen

- Verdere ontwikkeling op moleculaire diagnostiek, vooral bij adenocarcinomen en grootcellige carcinomen.
- Meer EGFR remmers en biologicals met andere aangrijpingspunten worden op dit moment getest, betere “fit” in tumorexpressie, personalized medicine.
- Patiënten krijgen steeds meer behandelingen, tweedelijns therapie en zelfs derdelijns therapie geen uitzondering meer.

# Betekenis voor de huisarts

- Lastig om de ontwikkelingen op longoncologisch gebied te blijven volgen in detail
- Specifieke bijwerkingen EGFR TKI's herkennen is belangrijk (vooral darmsymptomen en huidsymptomen)

# Take home message

- Ontwikkeling biologicals bij verschillende longaandoeningen.
- Longoncologie is sterk in beweging en het aantal longcarcinoom patiënten groeit nog elk jaar.
- Vroeger: bij st IV chemotherapie.
- Nu: chemotherapie, en/of biologicals/targeted therapy met de EGFR TKI s als belangrijke middelen, anderen zullen volgen.