

DRUP

The Drug Rediscovery Protocol

A national study on behalf of the Centre for Personalized Cancer Treatment
to facilitate patient access to commercially available, targeted anti-cancer drugs
to determine the potential efficacy in treatment of advanced cancers
with a known molecular tumor profile

L. Hoes¹, H. van der Wijngaart², H.M.W. Verheul², A.J. Gelderblom³, E.E. Voest¹

¹Divisie Moleculaire Oncologie, NKI, Amsterdam ²Divisie Medische Oncologie, VUMC, Amsterdam, ³Divisie Medische Oncologie, LUMC, Leiden



Disclosure belangen sprekers

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven
(in de vorm van onderzoeksgeld):

- AstraZeneca (AZ)
- Bayer
- Boehringer Ingelheim (BI)
- Bristol-Myers Squibb (BMS)
- Eisai
- Novartis
- Merck Sharp & Dohme (MSD)
- Pfizer
- Roche

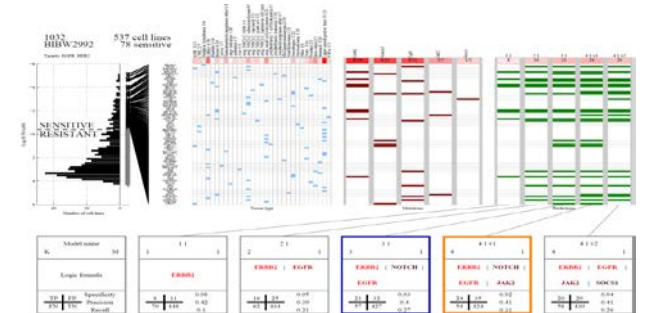
Center for Personalized Cancer Treatment

- Opgericht in 2010 door Erasmus MC, UMCU and NKI
- Faciliteren van 'personalized cancer treatment' voor toekomstige kanker patienten
- Bij elkaar brengen van DNA profielen en behandeldata

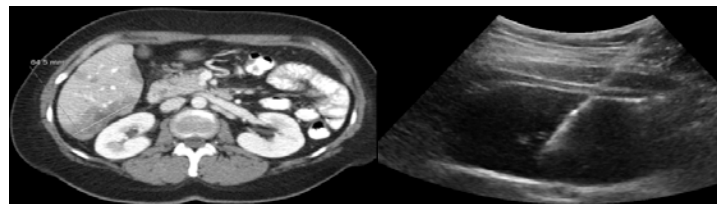


Patient met vergevorderde kanker

← Op maat gemaakte behandeling ←



Systemische DNA analyse
+ Behandel details
Centrale database



Tumor biopsie

Achtergrond: hoe CPCT tot DRUP heeft geleid

Meer uitgebreide sequencing = meer 'ongebruikelijke' bevindingen:

- BRAF_{mut} in melanoom vs. BRAF_{mut} in NSCLC?
- HER2_{ampl} in borstkanker vs. HER2_{ampl} in CRC?
- BRCA_{mut} in ovariumkanker vs. BRCA_{mut} in prostaat kanker?

Patiënten behandelen o.b.v. dergelijke bevindingen kan een uitdaging zijn:

- Betekenis van 'ongebruikelijke' mutaties vaak onbekend
- Beperkte drug-access buiten geregistreerde indicatie om
- Geen leercurve voor off-label treatment



Achtergrond: hoe CPCT tot DRUP heeft geleid

DRUP: klinische studie

Patienten worden behandeld **o.b.v. moleculair tumor profiel** (i.p.v. tumortype)

- Commercieel verkrijgbare targeted (of immuno) therapy, buiten geregistreerde indicatie om:
 - Faciliteert toegang van patiënten tot potentieel effectieve therapie
 - Systematisch toxiciteit en werkzaamheid registreren

Link met CPCT-02:

- Alle CPCT ziekenhuizen kunnen meedoen in DRUP
- CPCT-02 biopt can worden gebruikt



Hoe werkt het?

Patiënt met
vergevoerde
kanker



Zonder reguliere
behandelopties



Van wie moleculair tumor profiel
bekend is:

- Via reguliere diagnostiek of CPCT
- 'Actionable target'
- Targeted therapy beschikbaar
- Maar niet voor histologisch tumor type

Start behandeling



Zo ja:

- Voorlichting + screening patiënt
- Pre-treatment tumor biopt



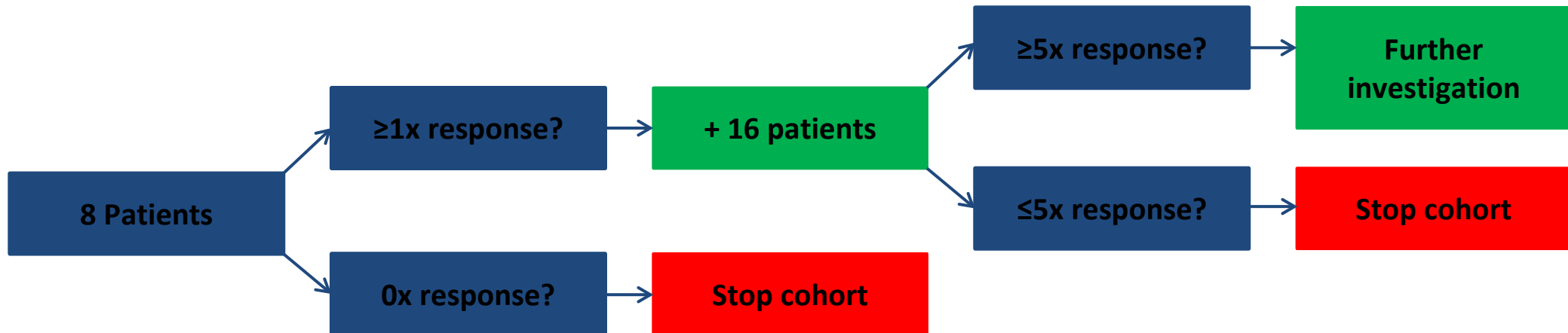
Indiening bij DRUP studie team:

- Actionable target aanwezig?
- Matching drug beschikbaar?
- Literatuur / rationale?



Wanneer beschouwen we een medicijn als effectief?

- Multipelen parallele cohorten
- Cohort gedefinieerd door studie medicijn, tumor type en moleculair tumor profiel
- Effectiviteit (CR, PR of SD ≥ 16 wkn) analyse per cohort, met 2-stage-design:



Deelnemende ziekenhuizen

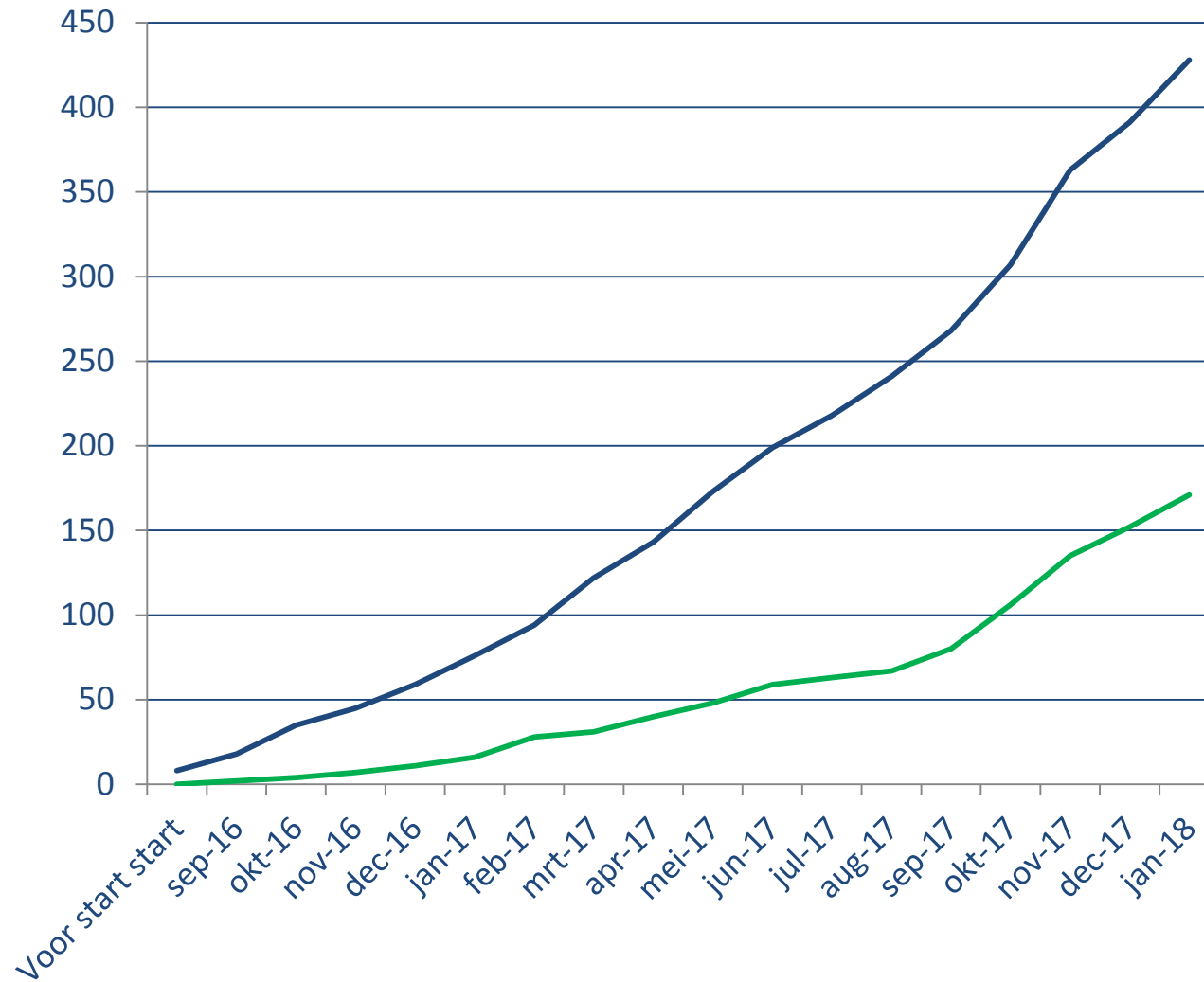
- Gelanceerd in September 2016
- 27 deelnemende ziekenhuizen
- De 1^e 17 zijn open voor inclusie



19 verschillende studie medicijnen

Amgen	Panitumumab	KRAS-BRAF-NRAS _{WT}	BI	Afatinib	ERBB4, NRG1
AZ	Olaparib	BRCA 1/2, ATM	Eisai	Lenvatinib	FGFR1, 2, 3, 4
Bayer	Regorafenib	RET, VEGFR1,2,3, KIT, PDGFRB, RAF-1, BRAF	MSD	Pembrolizumab	High mutational load
BMS	Nivolumab	MSI or high mutational load	Pfizer	Axitinib	VEGFR1, 2, 3
Roche	Erlotinib	EGFR		Crizotinib	ALK, MET, MST1R, ROS1
	Trastuzumab + Pertuzumab	HER2		Sunitinib	CSF1R, FGFR1,2,3, VEGFR1, 2, 3, KIT, PDGFRA, PDGFRB, RET, VHL
	Vemurafenib + Cobimetinib	BRAF V600			
	Vismodegib	PTCH1			
Novartis	Dabrafenib	BRAF V600			
	Nilotinib	KIT, ABL1, PDGFRA, PDGFRB			
	Trametinib	BRAF V600, NRAS			

Elke dag nieuwe patiënt aanmeldingen



Aangemeld: 437 (per 02-02-2018)

Geëxcludeerd: 237 (54%)

Pending: 29 (7%)

Geïnccludeerd: 171 (39%)

— Aanmeldingen (totaal)

— Geïnccludeerd (totaal)

~55% van aanmeldingen start niet

437 cases submitted for review: 29 case reviews / screening pending

237 cases retracted, rejected or allocated

36 retracted (15%)

- Selection criteria not met *n* = 4
- Opts for other treatment / trial *n* = 22
- Accidentally submitted twice *n* = 4
- Unknown *n* = 6

60 screening failures (25%)

- Selection criteria not met *n* = 26
- Opts for other treatment / trial *n* = 18
- Patient prefers no treatment *n* = 15
- Unknown *n* = 1

141 rejected (60%)

- Tumor profile unknown *n* = 6
- Eligible for standard treatment *n* = 20
- Eligible for competing trial *n* = 6
- No matching drug available *n* = 9
- Matching drug available, but:
 - Not (yet) within DRUP *n* = 18
 - Target appears to be VUS *n* = 32
 - Negative evidence *n* = 38
 - Selection criteria not met *n* = 12

171 started study treatment (39%)

50 cohorts geopend

Geopende cohorts			
Nilotinib	KIT _{mut} GIST	PDGFRA _{mut} GIST	PDGFRA _{mut} mesothelioma
Nivolumab	MSI tumors	HML tumors	
Olaparib	ATM _{mut} mamma	BRCA _{mut} tumors	HRR deficient tumors (2x)
Panitumumab	RAF/RAS _{wt} sarcoma	RAF/RAS _{wt} HNSCC	EGFR _{mut} NSCLC
	RAF/RAS _{wt} thyroid	RAF/RAS _{wt} salivary duct	RAF/RAS _{wt} cervical ca
	RAF/RAS _{wt} carcinosarcoma endometrium	RAF/RAS _{wt} meningioma	
Pembrolizumab	HML tumors		
Regorafenib	RET+ NSCLC	RET+ neuroblastoma	
Dabraf + Tramet	BRAF _{mut} NSCLC		
Dabrafenib	BRAF _{mut} GBM		
Trametinib	NRAS _{mut} ovarium	MAP2K1 _{mut} NSCLC	NRAS _{mut} NSCLC
	MAP3K1 _{mut} NEC	MAP3K1 _{mut} cervix ca	MAP2K1 _{mut} CRC
	MAP2K4 _{mut} CRC	MAP3K1 _{mut} ACUP	
Trastuz. + Pertuz.	HER2 _{ampl} CRC	HER2 _{ampl} cholangio ca	HER2 _{mut} NSCLC
	HER2 _{mut} ovarian	HER2 _{ampl} salivary duct	HER2 _{ampl} NSCLC
	HER2 _{mut} CRC	HER2 _{mut} cervical ca	HER2 _{ampl} vulvar ca
	HER2 _{ampl} cervical ca		
Vemur. + Cobimet.	BRAF _{mut} salivary duct	BRAF _{mut} ACUP	BRAF _{mut} ovarian
	BRAF _{mut} thyroid		
Lenvatinib	FGFR1 _{ampl} CRC	FGFR2 _{ampl} CRC	
Sunitinib	KIT _{mut} thymusca	PDGFRA _{mut} prostate ca	
Crizotinib	ALKfus IMT	ALK _{mut} cholangioca	MET _{ampl} CRC

Clinical benefit in **31%**

- n patiënten met ≥ 1 response evaluatie 112
- Complete response (CR) 2 **(2%)**
 - Momenteel nog gaande 2
 - Gemiddelde duur 8.5 maanden
- Partiële response (PR) 13 **(12%)**
 - Momenteel nog gaande 6
 - Gemiddelde duur 9.6 maanden
- Stabiele ziekte (SD) ≥ 16 wkn 19 **(17%)**
 - Momenteel nog gaande 6
 - Gemiddelde duur 7.7 maanden

Take home message



Faciliteert patiënt toegang tot potentieel effectieve therapie



Farma krijgt data van potentiële nieuwe indicaties

Artsen krijgen begeleiding in interpreteren van tumor profielen



Eerste resultaten zijn hoopgevend!



Zorginstituut krijgt data van medicijnen die al gebruikt worden in dagelijkse praktijk



We all benefit!



Met dank aan:

Funders:

- Barcode for Life Foundation (BFL)
- Koningin Wilhelmina Fonds (KWF)

Samenwerking:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- CPCT Tumor Board (CPCT MEB)
- Hartwig Medical Foundation (HMF)
- CPCT / HMF patiënten platform
- Ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven

CPCT Executive Board

- Stefan Sleijfer
- Edwin Cuppen
- Egbert Smit
- Emile Voest

DRUP Stuurgroep:

- Emile Voest
- Henk Verheul
- Hans Gelderblom
- Alwin Huitema
- Elly Lugtenburg
- Filip de Vos
- Haiko Bloemendal
- Katrien Grunberg

DRUP IDMC:

- Independent Data Monitoring Committee
- Voorgezeten door Liesbeth de Vries

NKI faciliteiten:

- Biobank Facility
- Danny Baars
- Erik v Werkhoven
- Henk Botma
- Roos Steenhuis
- Steven Vanhoutvin
- Yvonne Groot
- Karin Kaptijn

eCRF and website

- www.cpct.nl/drup
- Forms Vision BV
- Yellow Lemon Tree

Voest group NKI