

Pertuzumab gecombineerd met trastuzumab als adjuvante therapie bij het HER2-positief mammacarcinoom

Inleiding

Ongeveer 10 tot 15 procent van de patiënten met invasief mammacarcinoom heeft een HER2-positieve tumor.¹ Pertuzumab is, net als trastuzumab, een recombinant gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan de HER2-receptor. Pertuzumab bindt aan het extracellulaire dimerisatiedomein (subdomein II) van het HER2-eiwit en blokkeert daarmee de ligandafhankelijke heterodimerisatie van HER2 met andere leden van de HER-familie. Hierdoor worden mitogeengeactiveerde proteïne-kinase (MAP-kinase) en fosfoinositide 3-kinase (PI3-kinase) geremd. Remming van MAP-kinase en PI3-kinase kan leiden tot stopzetting van celtgroei en tot apoptose. Ook medieert pertuzumab de antilichaamafhankelijke celgemedeerde cytotoxiciteit (ADCC).¹ Het toevoegen van pertuzumab aan trastuzumab en een taxaan wordt toegepast bij patiënten met een HER2-positieve tumor als er sprake is van gemetastaseerde ziekte of wordt toegepast als neoadjuvante therapie.²⁻³

In de hier te bespreken APHINITY-studie wordt pertuzumab toegevoegd aan de adjuvante behandeling met trastuzumab en chemotherapie.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De APHINITY-studie vergelijkt de combinatie chemotherapie, trastuzumab en pertuzumab met de combinatie chemotherapie, trastuzumab en placebo als adjuvante behandeling bij vrouwen met een HER2-positief mammacarcinoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt gedurende 1 jaar trastuzumab toegevoegd aan adjuvante chemotherapie bij HER2-positief mammacarcinoom. Dit komt overeen met de behandeling in de controle-arm van deze studie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De APHINITY-studie is een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-multicenterstudie (n = 549) uitgevoerd in 43 landen. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met chemotherapie en de combinatie pertuzumab-trastuzumab gedurende 1 jaar dan wel chemotherapie plus trastuzumab-placebo gedurende 1 jaar.

De geïncludeerde vrouwen hadden een niet-gemetastaseerd HR-positief of HR-negatief, HER2-positief mammacarcinoom, lymfeklierpositieve ziekte of lymfekliernegatieve ziekte en een tumor groter dan 1,0 cm. Patiënten met lymfekliernegatieve ziekte en een tumorgrootte tussen 0,5 en 1,0 cm konden worden geïncludeerd als er ten minste een van de volgende kenmerken aanwezig was: graad 3, HR-negatief of leeftijd jonger dan 35 jaar. Patiënten met een bilateraal mammacarcinoom konden worden geïncludeerd mits beide tumoren HER2-positief waren.

Na randomisatie van 3.655 patiënten werd er een amendement aangenomen, zodat alleen patiënten met aangedane lymfeklieren konden worden geïncludeerd om de inclusie ten aanzien van lymfeklierstatus zoals vooraf verondersteld te kunnen bereiken.

Het interval tussen de borstoperatie en de eerste chemotherapie was korter dan 8 weken en de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) voor start van de behandeling was groter dan 55 procent. De belangrijkste exclusiecriteria waren: maligniteit binnen 5 jaar voor randomisatie (met uitzondering van carcinoma in situ van cervix, colon of melanoom), basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, chemotherapie en/of radiotherapie of ander antikankertherapie in het verleden, ernstige cardiale problematiek of ernstige pulmonale problematiek. Stratificatie vond plaats op basis van lymfeklierstatus, schema van adjuvante chemotherapie, HR-status, geografische ligging van het centrum en versie van het protocol.

Patiënten werden behandeld met pertuzumab of placebo (840 mg oplaaddosis, gevolgd door 420 mg elke 21 dagen intraveneus), en trastuzumab (8 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 6 mg/kg elke 21 dagen intraveneus). Behandeling met trastuzumab en pertuzumab of placebo werd gestart op dag 1 van de taxaanbevattende chemotherapie (totaal 18 cycli in 1 jaar). De anti-HER2-behandeling werd gecombineerd met chemotherapie. In totaal werden 3 verschillende chemotherapieschema's toegepast: 3 of 4 cycli FEC of FAC (5-fluoro-uracil-epirubicine of doxorubicine-cyclofosfamide) elke 21 dagen gevolgd door 3 of 4 cycli docetaxel elke 21 dagen of 12 wekelijkse cycli paclitaxel 3 of 4 cycli EC of AC elke 14 of 21 dagen gevolgd door 3 of 4 cycli docetaxel elke 21 dagen of 12 wekelijkse cycli paclitaxel (6 kuren docetaxel gecombineerd met carboplatine elke 21 dagen). Patiënten met een HR-positieve tumor kregen standaard antihormonale therapie na beëindigen van de chemotherapie gedurende ten minste 5 jaar. Indien er een indicatie voor radiotherapie was, vond deze na de chemotherapie plaats tijdens de anti-HER2-behandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was invasief ziektevrije overleving (iDFS), gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en optreden van recidief ipsilateraal mammacarcinoom, recidief van ipsilateraal invasief locoregionale ziekte, metastasen op afstand, contralateraal invasief mammacarcinoom of overlijden (elke oorzaak).

Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), ziektevrije overleving (inclusief niet-invasief mammacarcinoom), invasief ziektevrije overleving (inclusief tweede primair carcinoom; geen mammacarcinoom), recidiefvrij interval en recidiefvrij interval metastasen op afstand, veiligheid en kwaliteit van leven.

Er was speciale aandacht voor veiligheid ten aanzien van de hartfunctie. Lichamelijk onderzoek en LVEF werden na screening iedere 3 maanden verricht gedurende de eerste 24 maanden en daarna iedere 6 maanden. Na een follow-up van 3 jaar werd de LVEF jaarlijks bepaald.

Het primaire eindpunt, iDFS, werd geëvalueerd middels de gestratificeerde logranktest. Met de Kaplan-Meier-analyse

werden percentages iDFS na 3 jaar voor beide behandelarmen bepaald. Het gestratificeerde *Cox Proportional-Hazards Model* werd gebruikt om de *hazard ratio* (HR) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) te bepalen. Met de verwachting dat de 3-jaars-iDFS in de placebogroep 89,2 procent zou zijn, waren 379 events nodig om met 80 procent power een toename van de 3-jaars-iDFS naar 91,8 procent vast te stellen (HR: 0,75), met een tweezijdige alfa van 0,05. Analyses werden verricht in de *intention to treat*-populatie.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

In de periode tussen november 2011 en augustus 2013 werden 4.805 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met chemotherapie en de combinatie pertuzumab-trastuzumab gedurende 1 jaar (2.400 patiënten in pertuzumab-groep) dan wel chemotherapie en trastuzumab-placebo gedurende 1 jaar (2405 patiënten in placebogroep).

De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. Bijna twee derde (63 procent) van de patiënten had lymfeklierpositieve ziekte en 64 procent van de patiënten had HR-positieve ziekte. De mediane follow-up was 45,4 maanden.

Bij 7,8 procent van de patiënten in de pertuzumab-groep en 6,4 procent in de placebogroep werd de behandeling voortijdig gestaakt in verband met veiligheidsredenen.

Pertuzumab gecombineerd met trastuzumab als adjuvante therapie bij het HER2-positief mammacarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	tussen € 48.875 en € 58.075

Adjuvant, effectiviteit • winst totale overleving (> 5% of > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	nog onvoldoende follow-up HR: 0,81 (95%-BI: 0,66-1,00); P = 0,045	? -
ESMO-MCBS-gradering		B
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen verschil beide behandelarmen	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 2.572 per 420 mg tussen € 48.875 en € 58.075	

Tabel 1. Resultaten APHINITY-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Het aantal invasieve ziekte-events bedroeg 7,1 procent in de pertuzumab-groep en 8,7 procent in de placebogroep met een 3-jaars-iDFS-percentage van 94,1 procent in de pertuzumab-groep en 93,2 procent in de placebogroep (HR: 0,81 [95%-BI: 0,66-1,00]; P = 0,045).

Deze verbetering van iDFS in de pertuzumab-groep werd in alle subgroepen waargenomen.

Het 3-jaars-iDFS-percentage bedroeg 92,0 procent in de lymfeklierpositieve pertuzumab-groep en 90,2 procent in de lymfeklierpositieve placebogroep (HR: 0,77 [95%-BI: 0,62-

0,96]; P = 0,02). In het cohort van patiënten met een HR-negatieve, HER2-positieve tumor is het 3-jaars-iDFS-percentage 92,8 procent in de pertuzumab-groep en 91,2 procent in de placebogroep (HR: 0,76 [95%-BI: 0,56-1,04]; P = 0,08). Er werd geen verschil in overleving waargenomen tussen beide groepen.

De meest frequente bijwerkingen waren diarree, neutropenie en anemie. Diarree van graad 3 kwam voor bij 9,8 procent van de patiënten in de pertuzumab-groep en bij 3,7 procent van de patiënten in de placebogroep. Cardiale →

bijwerkingen werden bij 0,7 procent van de patiënten in de pertuzumab-groep en bij 0,3 procent bij van de patiënten in de placebogroep gerapporteerd. Bij respectievelijk 0,6 procent en 0,2 procent van de patiënten werd hartfalen NYHA-klasse III of IV gerapporteerd, met een substantiële daling van de LVEF. In beide behandelarmen was sprake van 2 overlijdens ten gevolge van een cardiale oorzaak. De score van kwaliteit van leven voor start van de behandeling was gelijk in beide behandelarmen en bleef gelijk tijdens de behandeling.

Discussie

Bij patiënten met een niet-gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom geeft adjuvante behandeling met pertuzumab voor de gehele studiepopulatie (patiënten met zowel een lymfekliernegatieve als lymfeklierpositieve ziekte) een klein, maar statistisch significant toegenomen iDFS na 3 jaar van 94,1 procent in de pertuzumab-groep en 93,2 procent in de placebogroep (HR: 0,81 [95%-BI: 0,66-1,00]; $P = 0,045$). Ernstige cardiale bijwerkingen (\geq graad 3) werden vaker in de pertuzumab-groep dan in de placebogroep gerapporteerd (respectievelijk 0,7 en 0,3 procent) evenals diarree van graad 3 of hoger (respectievelijk 9,8 versus 3,7 procent). Deze resultaten voldoen niet aan de huidige PASKWIL-criteria voor een positief advies voor adjuvante behandeling.

De resultaten van de placebogroep zijn beter (iDFS na 3 jaar van 93,2 procent) dan de vooraf verwachte 3-jaars-iDFS van 89,2 procent met een relatief korte follow-up.

Patiënten met een hoogrisicotumor hebben meer voordeel van deze behandeling. Het iDFS-percentage bij patiënten met lymfeklierpositieve ziekte na 3 jaar is 92 procent in de pertuzumab-groep en 90,2 procent in de placebogroep (HR: 0,77 [95%-BI: 0,62-0,96]; $P = 0,02$) en bij patiënten met een HR-negatieve, HER2-positieve tumor is het 3-jaars-iDFS-percentage 92,8 procent in de pertuzumab-groep en 91,2 procent in de placebogroep (HR: 0,76 [95%-BI: 0,56-1,04]; $P = 0,08$).

Mogelijk leidt een langere follow-upduur tot grotere ver-

schillen van iDFS in de beide behandelarmen, met name voor de patiënten met een hoogrisicotumor. Er werd geen verschil in totale overleving waargenomen.

5. Kosten

Extra kosten door toevoeging van 18 cycli pertuzumab – 840 mg eenmalig en daarna 17 keer 420 mg (afgerond op hele ampullen van 450 mg) – liggen tussen de 48.875 en 58.075 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 januari 2019).

Conclusie

Bij patiënten met een niet-gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom geeft adjuvante behandeling met pertuzumab voor de gehele studiepopulatie (zowel bij patiënten met een lymfekliernegatieve als lymfeklierpositieve ziekte) een klein maar statistisch significant verhoogde iDFS na 3 jaar van 94,1 procent in de pertuzumab-groep en 93,2 procent in de placebogroep (HR: 0,81 [95%-BI: 0,66-1,00]; $P = 0,045$). De data voor OS zijn nog onvoldoende matuur. De resultaten voor de gehele studiepopulatie en voor de subgroepen (patiënten met lymfeklierpositieve ziekte of HR-negatieve ziekte) voldoen niet aan de huidige PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een positief advies. ←

Referenties

- 1 Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122-31.
- 2 Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800.
- 3 Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.