

# Twee nieuwe adviezen commissie BOM

De commissie BOM stelde recentelijk een advies op over trastuzumab *beyond progression* bij HER2-positief mammacarcinoom. Ook keken commissieleden naar de plaats van cetuximab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij patiënten met een inoperabel gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

## Commissie BOM

De leden van de commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De resultaten van deze adviezen worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en tevens in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle gepubliceerde adviezen van de commissie BOM zijn in pdf-formaat te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM)
- dr. J.M. Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM)
- dr. F.A.L.M. Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. H.J. Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- dr. ir. J.J.M. van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- dr. J.F.M. Puijnt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- dr. W.M. Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- dr. ir. H. van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- prof. dr. H.M.W. Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

## Trastuzumab 'beyond progression' bij HER2-positief mammacarcinoom

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 13.000 vrouwen mammacarcinoom vastgesteld. De prognose wordt ongunstig beïnvloed indien er sprake is van een HER2-positieve tumor. HER2-eiwitoverexpressie of amplificatie van het HER2-gen is aanwezig bij 15 tot 20 procent van de invasieve mammacarcinomen. Door de introductie van trastuzumab, een recombinant monoklonaal antilichaam tegen het extracellulaire HER2-domein, is de overleving van patiënten met een op afstand gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom significant verbeterd.

Meer recentelijk is lapatinib beschikbaar gekomen; een tyrosinekinaseremmer van zowel HER2 als EGFR (HER1). Bij patiënten met een HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom, progressief op trastuzumabbevattende therapie, is in een fase-III-studie de effectiviteit van lapatinib (vaste dosis: 1.250 mg d.d. continu) in combinatie met capecitabine (2.000 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14, q 3 weken) vergeleken ten opzichte van capecitabinemonotherapie (2.500 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14, q 3 weken). Vanwege de verschillende resultaten uit de verschillende analyses heeft de commissie BOM aanvankelijk besluitvorming aangehouden, maar uiteindelijk besloten tot een – bescheiden – positief advies (juli 2008). Dit advies luidde: 'Toevoegen van lapatinib aan capecitabine heeft enige therapeutische meerwaarde bij patiënten na progressie op trastuzumab na eerdere therapie met antracyclines en taxanen.' Kort nadien heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) een negatief advies afgegeven aangaande registratie en vergoeding van lapatinib in Nederland. Lapatinib is daarom op dit moment alleen verkrijgbaar via een speciaal programma van GlaxoSmithKline.

Direct vergelijkende studies van trastuzumab *beyond progression* versus lapatinib zijn niet verricht. Echter: gegevens van chemotherapie plus/min continueren van trastuzumab na progressie onder trastuzumab zijn inmiddels wel gepubliceerd. Opmerkelijk feit is dat continuering van trastuzumab na progressie formeel niet is geregistreerd, en door de firma ook niet voor registratie is aangeboden, maar door de CFH wordt beschouwd als een geaccepteerd beleid (CFH-rapport lapatinib).

### Studieopzet en resultaten

In een fase-III-studie (n = 154) is de effectiviteit van trastuzumab *beyond progression* (6 mg/kg, q 3 weken) in combinatie met

capecitabine (2.500 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14, q 3 weken) vergeleken ten opzichte van capecitabinemonotherapie (2.500 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14, q 3 weken) bij patiënten met een HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom, progressief op trastuzumabbevattende eerstelijns therapie (114 taxaan; 42 monotherapie of niet-taxaan). Na een mediane follow-up van 15,6 maanden was de mediane tijd tot progressie in de groep die capecitabine plus trastuzumab ontving 8,2 maanden versus 5,6 maanden in de capecitabinegroep, met een *adjusted hazard ratio* van 0,66 (p = 0,049). De totale overleving was 25,5 maanden in de groep die capecitabine plus trastuzumab ontving versus 20,4 maanden in de capecitabinegroep (p = 0,26). De objectieve responspercentages bedroegen respectievelijk 48,1 procent versus 27,0 procent (p = 0,01), met een *clinical benefit* van 75 procent versus 54 procent. Continueren van trastuzumab was niet geassocieerd met toename in toxiciteit graad 3 of graad 4, maar wel werd er bij 4 patiënten met de combinatiebehandeling een ernstige harttoxiciteit vastgesteld (hartfalen, tachyarritmie, hypertensie).

### Bespreking

Wat betreft studieopzet is de studie naar trastuzumab *beyond progression* dus redelijk vergelijkbaar met de lapatinib-studie. Wel is het zo dat in eerstgenoemde studie de capecitabinedosering in de combinatie-arm 25 procent hoger was dan in de lapatinib-studie. Verder werden alleen patiënten voor tweedelijns therapie ingesloten (in lapatinib

meerdere lijnen chemotherapie gehad) en vond nauwelijks crossover-behandeling plaats naar trastuzumab of lapatinib (in tegenstelling tot de lapatinib-studie). Deze verschillen werken alle in het nadeel van de lapatinib-studie; desondanks was die studie vergelijkbaar effectief ten opzichte van de studie naar trastuzumab *beyond progression*.

De *hazard ratio* komt ondanks de genoemde verschillen in studieopzet voor beide middelen overeen. In beide studies voldoet de nieuwe aanpak weliswaar niet aan alle PASKWIL-criteria, maar belangrijke pluspunten zijn de significante en klinisch relevante toename in responspercentages en tijd tot progressie.

Beide studies zijn voortijdig beëindigd. In de Geyer-studie (lapatinib) [1] is de statistiek uitstekend beschreven en was er weinig andere keuze dan te stoppen vanwege het grote contrast in progressievrije overleving. De Von Minckwitz-studie (trastuzumab *beyond progression*) [2] is gestopt wegens te matige inclusie na beschikbaar komen van lapatinib. Hoewel het stoppen van deze studie niet onafhankelijk is (zwaar leunend op de vorige studie), kan het resultaat als een bevestiging op zichzelf worden gezien. Met andere woorden: het voortdurend aangrijpen van de HER2-receptor lijkt belangrijk te zijn voor de overleving bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom.

Voor de individuele patiënt kunnen het toxiciteitsprofiel (diarree, huid wat betreft lapatinib versus hart wat betreft trastuzumab), de toedieningsvorm (lapatinib oraal versus trastuzumab infuus), de

	criteria	NEJM [1]	BCRT [4]	EMEA [5]	TBP [2]
<b>Aantal patiënten gepland: 528</b>		324 (onafhankelijke reviewers)	399 (onafhankelijke reviewers)	399 (onderzoekers zelf)	154 (onderzoekers zelf)
<b>Responskans</b>	≥ 20%	22% vs 14% (p = 0,09)	24% vs 14% (p = 0,02)	32% vs 17%	48% vs 27%
<b>Responduur</b>	≥ 6 wk		n.s.		n.s.
<b>TTP</b>	≥ 6 wk	8,4 mnd vs 4,4 mnd (HR: 0,49)	6,2 mnd vs 4,3 mnd (HR: 0,57)	23,9 wk vs 18,3 wk (HR: 0,72)	8,2 mnd vs 5,6 mnd (HR: 0,66)
<b>Mediane overleving</b>	≥ 6 wk	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>1-jaarsoverleving</b>	≥ 20%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Specifieke bijwerkingen</b>	< 25%	vaker diarree en <i>rash</i> , hartfalen, maar toename met name graad 1			nauwelijks bijwerkingen, allergie, hartfalen
<b>Kwaliteit van leven</b>		n.r.			n.r.
<b>Impact van behandeling</b>		tabletten			infuus à 3 weken
<b>Kosten</b>		onbekend; nu verstrekt via GlaxoSmithKline			
<b>Status registratie</b>		géén			géén

**Tabel 1.** Resultaten lapatinib afgezet tegen trastuzumab *beyond progression*.

aanwezigheid van hersenmetastasen (mogelijke voorkeur voor lapatinib) medebepalend zijn bij de keuze voor het ene versus het andere middel.

### Conclusie

Continueren van trastuzumab, met toevoeging van capecitabine, heeft therapeutische meerwaarde bij patiënten met mammacarcinoom die progressief zijn op trastuzumab als eerstelijnsbehandeling ten opzichte van capecitabinemonotherapie.

Op basis van indirecte vergelijking tussen studies is er geen voorkeur voor trastuzumab *beyond progression* boven switch naar lapatinib. Op individuele basis kan er voorkeur voor één van beide middelen zijn vanwege toxiciteitsprofiel, toedieningsvorm en/of aanwezigheid van hersenmetastasen.

### Vergoedingsstatus

Trastuzumab is voor het gemetastaseerd mammacarcinoom formeel (nog) niet geregistreerd voor *treatment beyond progression* na combinatie met taxanen.

### Referenties trastuzumab *beyond progression*

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
2. Minckwitz G von, Bois A du, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1999-2006.
3. Jahanzeb M. Continuing trastuzumab beyond progression (editorial). *J Clin Oncol* 2009;27(12):1935-7.
4. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533-43.
5. European Medicines Agency (EMA), Londen ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).

## Cetuximab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij inoperabel gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

**P**atiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied hebben een slechte prognose, met name na eerdere bestraling gecombineerd met cisplatinubevattende chemotherapie. De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER2/neu-familie van tyrosinekinasereceptoren die ontregeld kunnen zijn in tumoren. In bijna alle hoofd-halscarcinomen is sprake van EGFR-overexpressie, wat is geassocieerd met een slechte prognose.

Cetuximab is een antilichaam dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en zo activering van de receptor blokkeert. In eerdere studies werd aangetoond dat cetuximab alleen of in combinatie met cisplatinum resulteerde in een tumorrespons bij patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom [1-3].

### Studieopzet en patiëntenkarakteristieken

Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van een fase-III-studie (EXTREME) waarin patiënten met een inoperabel gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied werden gerandomiseerd tussen platinabevattende chemotherapie alleen of combinatie met cetuximab [3]. Het betrof patiënten met meetbare ziekte en een Karnofsky-score van minimaal 70 procent. Verhoogde EGFR-expressie in de tumor was niet vereist. De belangrijkste exclusiecriteria waren operatie of radiotherapie in de voorgaande 4 weken en eerdere systemische chemotherapie, tenzij deze onderdeel was van de multimodale behandeling, die dan wel langer dan 6 maanden voor inclusie moest zijn afgerond. Er werd gestratificeerd voor wel of geen voorgaande chemotherapie en Karnofsky-index

(< 80 of ≥ 80). Het primaire eindpunt van de studie was de *overall survival*. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), *response rate*, responsduur, duur van ziektecontrole (complete remissie, partiële remissie en stabiele ziekte), tijd tot therapiefalen (TTF) en veiligheid.

De behandeling bestond uit 3-wekelijkse kuren van cisplatinum 100 mg/m<sup>2</sup> of carboplatine met een AUC van 5 op dag 1 in combinatie met 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> als continu infuus gedurende 4 dagen. De keuze tussen cisplatinum of carboplatine werd overgelaten aan de behandelaar. De dosering cetuximab was de eerste keer 400 mg/m<sup>2</sup> intraveneus in 2 uur, gevolgd door een wekelijkse toediening van 250 mg/m<sup>2</sup>. Patiënten kregen, indien haalbaar, in totaal maximaal 6 kuren chemotherapie. Cetuximab werd na stoppen van de chemotherapie gecontinueerd tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Evaluatie werd iedere 6 weken verricht.

### Statistische analyse

In de studieopzet werd uitgegaan van een verbetering van de mediane overleving van 36 procent door toevoeging van cetuximab bij een te verwachten mediane overleving van 7 maanden. Met een power van 80 procent en een tweezijdig significantieniveau van 5 procent waren bij 1:1-randomisatie 420 patiënten nodig om dit verschil aan te tonen. De effectiviteitsanalyses werden verricht op basis van de *intention-to-treat*, en de vooraf geplande subgroepanalyses waren exploratief. Een secundaire multivariate analyse van de overleving met een Cox-regressiemodel was gepland om variabelen te identificeren met potentieel prognostische betekenis. Ten slotte werd bij patiënten in de cetuximabgroep zonder progressie in de eerste kuur