

# Tucatinib, trastuzumab en capecitabine bij het gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 14.000 vrouwen de diagnose mammacarcinoom gesteld. Bij 15 procent van de invasieve mammacarcinomen is de tumor HER2-positief, hetgeen de prognose ongunstig beïnvloedt. Door het toevoegen van trastuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1) en pertuzumab aan de behandeling is de overleving van patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom significant verbeterd.<sup>1-3</sup>

In de te bespreken HER2CLIMB-studie wordt de meerwaarde onderzocht van palliatieve behandeling met tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, T-DM1 en pertuzumab.<sup>4</sup> Tucatinib is een orale tyrosinekinaseremmer met een hoge affiniteit voor het kinasedomein van HER2 met minimale inhibitie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). In een fase Ib-studie was de combinatie tucatinib, trastuzumab en capecitabine effectief bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom, ook bij de patiënten met hersenmetastasen.<sup>5</sup> De HER2CLIMB-studie is een fase III-studie waarin behandeling met trastuzumab en capecitabine met tucatinib of placebo wordt onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. De EMA heeft tucatinib onlangs geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met ten minste twee anti-HER2-regimes. Tucatinib wordt in combinatie met trastuzumab en capecitabine gegeven.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De HER2CLIMB-studie vergelijkt palliatieve behandeling met trastuzumab en capecitabine in combinatie met tucatinib of placebo bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, T-DM1 en pertuzumab.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn adviseert om patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom in de eerste lijn te behandelen met een combinatie van trastuzumab, pertuzumab én docetaxel. In de tweede lijn wordt behandeling met T-DM1 geadviseerd. Capecitabine in combinatie met trastuzumab (of lapatinib) is een van de geadviseerde laterelijns behandelopties. Bij vrouwen met een gemetastaseerd HER2-positief, HR-positief mammacarcinoom kan ook anti-HER2-behandeling met endocriene therapie overwogen worden. De in de studie gehanteerde controlebehandeling komt overeen met een in Nederland gebruikelijke behandeloptie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

HER2CLIMB is een multicentrische, dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie uitgevoerd door 155 centra in 15 landen. Patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met tucatinib (2 d.d. 300 mg per os) of placebo in combinatie met trastuzumab (elke 3 weken 6 mg/kg na een initiële oplaaddosis van 8 mg/kg i.v. of s.c.) en capecitabine →

(2 d.d. 1.000 mg/m<sup>2</sup> per os op dag 1-14 elke 3 weken).

De randomisatie was gestratificeerd voor de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee), ECOG-performance-status (0 versus 1) en geografische regio (Verenigde Staten en Canada versus de rest van de wereld).

De geïncludeerde vrouwen hadden voor inclusie in deze studie al behandeling met trastuzumab, T-DM1 en pertuzumab ondergaan. Zij hadden een ECOG-performancestatus van 0 of 1. Patiënten met hersenmetastasen werden geïncludeerd, tenzij lokale behandeling op dat moment geïndiceerd was. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen groter dan 2 cm in diameter mochten deelnemen na toestemming van de medische monitor. Patiënten met leptomeningeale metastasen werden niet geïncludeerd. Er moest sprake zijn van een adequate orgaan- en beenmergfunctie, centraal bevestigde HER2-positieve tumorstatus (immunohistochemiescore of FISH-genamplificatie) en een linker-ventrieklejectiefraction (LVEF) van minimaal 50 procent. Exclusiecriteria waren behandeling met capecitabine of een andere fluoropyrimidine voor gemetastaseerde ziekte, lapatinib in de 12 maanden voorafgaand aan studieparticipatie, gebruik van een andere orale HER2-tyrosinekinaserepmer, maximale dosering van antracyclines gehad en significante hartziekte.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bepaald door onafhankelijke beoordeling, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot radiologische ziekteprogressie of overlijden bij de eerste 480 gerandomiseerde patiënten. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS) in de totaal geïncludeerde populatie, PFS door onafhankelijke beoordeling in het cohort met hersenmetastasen en bevestigde objectieve responskans (gedefinieerd als het percentage patiënten met meetbare ziekte bij baseline met een complete of partiële respons gebaseerd op onafhankelijke beoordeling).

Een CT-scan, PET-CT-scan en/of MRI-scan voor evaluatie werd verricht voor randomisatie, daarna iedere 6 weken gedurende 24 weken, vervolgens iedere 9 weken tot ziekteprogressie en geëvalueerd volgens *RECIST 1.1*. Voorafgaand aan de behandeling moest bij iedereen een MRI-cerebrum zijn gemaakt. Bij bewezen hersenmetastasen werd er tijdens de follow-up ook een MRI-cerebrum verricht. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *NCI-CTC-AE v4.03*.

Volgens het ontwerp van de studie werd het primaire eindpunt PFS geanalyseerd als er ongeveer 288 events hadden plaatsgevonden om met 90 procent power en een twee-

zijdige alfa van 5,0 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,67 voor het primaire eindpunt PFS (in het cohort van de eerste 480 gerandomiseerde patiënten) vast te stellen. Indien het primaire eindpunt significant verschillend was, dan werden parallel twee secundaire eindpunten, OS en PFS in het cohort patiënten met hersenmetastasen, getoetst met een alfa van respectievelijk 2,0 en 3,0 procent in de eerste interim-analyse. De finale analyse voor deze twee secundaire eindpunten werd verricht bij respectievelijk 361 en 220 events. Ongeveer 600 patiënten werden gerandomiseerd in deze studie. Er werd in de interim-analyse en finale analyse gecorrigeerd voor een type I-fout met behulp van de groeps-sequentiële Holm-procedure met de Lan-DeMets-alfaspending-functie met een O'Brien-Fleming-grens. Als beide secundaire eindpunten significant waren, dan werd getoetst of het percentage patiënten met een objectieve respons verschilde met een tweezijdige alfa van 5,0 procent. Gedurende de studie is het studieprotocol 9 maal geamendeerd. Initieel betrof het een fase II-studie met 180 geïncludeerde patiënten. Het laatste amendement (versie 10 van het protocol) vond plaats op 25 maart 2019.

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

In de periode van februari 2016 tot mei 2019 werden 612 patiënten 2:1 gerandomiseerd: 410 patiënten voor behandeling met tucatinib-trastuzumab-capecitabine (tucatinib-groep) en 202 voor behandeling met placebo-trastuzumab-capecitabine (controlegroep).

De populatie waarin het primaire eindpunt werd getoetst bestond uit 320 patiënten in de tucatinib-groep en 160 patiënten in de controlegroep. De datum voor *data-cutoff* was 4 september 2019. Op dat moment hadden in deze populatie 275 events plaatsgevonden: 215 overlijdens in de gehele populatie en 157 events in het cohort patiënten met hersenmetastasen. Gebaseerd op deze getallen was de alfa voor de eerste interim-analyse van OS (totale populatie) en PFS in het cohort met hersenmetastasen respectievelijk 0,7 en 0,8 procent. De mediane follow-upduur van de totale populatie was 14 maanden.

De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 54 jaar en 60 procent van de patiënten kwam uit de Verenigde Staten of Canada. Ongeveer 60 procent van de patiënten had een HR-positieve tumor. Bij initiële diagnose had ongeveer een derde van de patiënten gemetastaseerde ziekte. Voor gemetastaseerde ziekte hadden patiënten gemiddeld 3 eerdere lijnen behande-

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving mediane PFS: 7,8 versus 5,6 maanden HR: 0,54 (95%-BI: 0,42-0,71); P < 0,001 mediane OS: 21,9 versus 17,4 maanden HR: 0,66 (95%-BI: 0,50-0,88); P = 0,005		- + + +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			3
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Tucatinib</i> < 5% 55,2% ? 5,7%	<i>Placebo</i> < 5% 48,7% ? 3,0%	+ +  
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	niet verricht		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandelingslast			?
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	onbekend onbekend		

Resultaten HER2CLIMB-studie afgezet tegenover PASKWIL-criteria.

ling ondergaan, waarbij bijna iedereen trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 had gehad en 6 procent behandeling met lapatinib. In de tucatinib-groep had 48,3 procent en in de controlegroep had 46,0 procent hersenmetastasen. Na 1 jaar was de geschatte PFS in de tucatinib-groep 33,1 procent (95%-BI: 26,6-39,7) en in de controlegroep 12,3 procent (95%-BI: 6,0-20,9), met een mediane duur van respectievelijk 7,8 maanden (95%-BI: 7,5-9,6) en 5,6 maanden (95%-BI: 4,2-7,1). Behandeling met tucatinib resulteerde in een significant langere PFS met een HR van 0,54 (95%-BI: 0,42-0,71; P < 0,001). Dit verschil was consistent aanwezig in alle subgroepen. Ook in de totale populatie (N = 612) was de PFS significant langer voor patiënten in de tucatinib-groep. De geschatte 2-jaars-OS was in de tucatinib-groep 44,9 procent (95%-BI: 36,6-52,8) en in de controlegroep 26,6 procent

(95%-BI: 15,7-38,7), met een mediane duur van respectievelijk 21,9 maanden (95%-BI: 18,3-31,0) en 17,4 maanden (95%-BI: 13,6-19,9). Behandeling met tucatinib resulteerde in een significant langere OS, met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,50-0,88; P = 0,005). Ook dit verschil was consistent aanwezig in alle subgroepen.

In het cohort patiënten met hersenmetastasen was de geschatte 1-jaars-PFS 24,9 procent (95%-BI: 16,5-34,3) in de tucatinib-groep en 0 procent in de controlegroep, met een mediane duur van respectievelijk 7,6 en 5,4 maanden. De PFS was significant langer in de tucatinib-groep (HR: 0,48 [95%-BI: 0,34-0,69]; P < 0,001). Van de 511 patiënten met meetbare ziekte bij baseline had 40,6 procent een objectieve respons in de tucatinib-groep en 22,8 procent in de controlegroep (P < 0,001).

→

De mediane behandelduur met tucatinib was 5,8 maanden in de totaal behandelde populatie. Tucatinib werd vroegtijdig gestaakt bij 5,7 procent van de patiënten en placebo bij 3 procent van de patiënten ten gevolge van bijwerkingen. Capecitabine werd vanwege bijwerkingen vroegtijdig gestopt door 9,8 procent van de patiënten (10,1 procent in de tucatinib-groep en 9,1 procent in de controlegroep). Bijwerkingen van graad 3 en hoger kwamen voor bij 55,2 procent van de patiënten in de tucatinib-groep en bij 48,7 procent van de patiënten in de controlegroep. De meest gerapporteerde bijwerkingen van graad 3 en hoger waren hand-voetsyndroom (13,1 versus 9,1 procent), diarree (12,9 versus 8,6 procent), verhoogde ASAT (4,5 versus 0,5 procent) en verhoogd ALAT (5,4 versus 0,5 procent). Bijwerkingen van alle graderingen werden door 99,3 procent van de patiënten in de tucatinib-groep en 97,0 procent van de patiënten in de controlegroep gerapporteerd. De meest frequente bijwerkingen waren diarree (80,9 versus 53,3 procent), hand-voetsyndroom (63,4 versus 52,8 procent), misselijkheid (58,4 versus 43,7 procent), moeheid (45,0 versus 43,1 procent), braken (35,9 versus 25,4 procent), verhoogd bilirubine (18,6 versus 10,2 procent), artralgie (14,6 versus 4,6 procent) en verhoogd creatinine (13,9 versus 1,5 procent).

Van de 215 overleden patiënten zijn er 11 overleden ten gevolge van bijwerkingen. In totaal 6 patiënten overleden ten gevolge van bijwerkingen in de tucatinib-groep (oorzaak: hartstilstand, hartfalen, dehydratie, multipel orgaanfalen, sepsis en septische shock). In de controlegroep overleden 5 patiënten ten gevolge van bijwerkingen (oorzaak: hartstilstand, multipel orgaanfalen, hartaanval, sepsis en systemisch inflammatoir responsyndroom).

## Discussie

Bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom leidt het toevoegen van tucatinib aan behandeling met trastuzumab en capecitabine na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 tot een significante verbetering van de PFS in vergelijking met placebo (HR: 0,54 [95%-BI: 0,42-0,71];  $P < 0,001$ ). Ook de OS, secundair eindpunt van de HER2CLIMB-studie, was significant langer voor patiënten behandeld met tucatinib dan met placebo (HR: 0,66 [95%-BI: 0,50-0,88];  $P = 0,005$ ). Opvallend is dat in het cohort patiënten met hersenmetastasen de geschatte 1-jaars-PFS 24,9 procent (95%-BI: 16,5-34,3) in de tucatinib-groep was en 0 procent in de controlegroep, met een mediane duur van respectievelijk 7,6 maanden en 5,4 maanden.

De verbeterde PFS gaat gepaard met iets meer bijwerkingen, waarbij met name hand-voetsyndroom en diarree van graad 3 en hoger iets vaker voorkwamen. Ook werd er vaker een verhoogd ASAT, ALAT, bilirubine en creatinine vastgesteld in de groep patiënten behandeld met tucatinib, maar dit lijkt niet klinisch relevant te zijn.

## 5. Kosten

De kosten van behandeling met tucatinib zijn nog niet bekend (bron: medicijnkosten.nl d.d. 6 maart 2021).

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom leidt het toevoegen van tucatinib aan behandeling met trastuzumab en capecitabine na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 tot een significante verbetering van de PFS in vergelijking met placebo (HR: 0,54 [95%-BI: 0,42-0,71];  $P < 0,001$ ). De mediane PFS met tucatinib was 7,8 maanden en met placebo 5,6 maanden. Ook de beide secundaire eindpunten, OS en PFS in het cohort patiënten met hersenmetastasen, waren significant langer voor patiënten behandeld met tucatinib dan met placebo: respectievelijk een HR van 0,66 (95%-BI: 0,50-0,88;  $P = 0,005$ ) en een HR van 0,48 (95%-BI: 0,34-0,69;  $P < 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

## Referenties

- NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Trastuzumab bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2001;4(3):27-30.
- NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2013;16(4):28-31.
- NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). T-DM1 bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(2):41-3.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597-609.
- Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19(7):880-8.