

# HER2-blokkade en endocriene therapie bij behandeling mammacarcinoom

De commissie BOM boog zich onlangs over de plaats bij het mammacarcinoom van gecombineerde blokkade van hormoonreceptoren en HER2 te opzichte van endocriene behandeling alleen.

## Commissie BOM

De leden van de commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe oncologische geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De rapportages van de adviezen van de commissie BOM worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen zijn in pdf-formaat online 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. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM)
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM)
- dr. F.A.L.M. (Ferry) Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- dr. ir. J.J.M. (Koo) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- prof. dr. E.F. (Egbert) Smit, longarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vertegenwoordiger NVALT)
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- dr. ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Correspondentie secretariaat commissie BOM: [j.kerst@nki.nl](mailto:j.kerst@nki.nl)  
(cc: [redactie@nvmo.org](mailto:redactie@nvmo.org))

## HER2-blokkade in combinatie met palliatieve hormonale behandeling bij vrouwen met mammacarcinoom

Van alle mammacarcinomen toont ongeveer 10 procent een combinatie van expressie van hormoonreceptoren (ER en/of PgR; hierna aangeduid als HR<sup>+</sup>) en overexpressie van HER2neu (hierna aangeduid als HER2<sup>+</sup>). De toegevoegde waarde van HER2-blokkade aan chemotherapie bij de palliatieve (en adjuvante) behandeling van patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom is inmiddels overtuigend aangetoond. In hoeverre HER2-blokkade bijdraagt aan het effect van palliatieve hormonale therapie bij HR<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>-mammacarcinoom was echter nog niet onderzocht. In 2009 verschenen de resultaten van twee studies die dit effect onderzochten. De eerste studie onderzocht het effect van toevoeging van trastuzumab aan palliatieve behandeling met anastrozol op de progressievrije overleving en de tweede studie het effect van lapatinib bij toevoeging aan letrozol in de palliatieve setting. Omdat lapatinib in Nederland niet vanuit de basisverzekering wordt vergoed, worden de resultaten van deze tweede studie slechts beperkt besproken.

### Anastrozol en trastuzumab

In de TAnDEM-studie onderzochten Kaufman et al [1] in een open gerandomiseerde studie het effect van toevoeging van wekelijks trastuzumab (2 mg/kg) aan anastrozol (1 mg per dag) bij post-menopauzale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom dat zowel HR<sup>+</sup> was (lokaal getest) als overexpressie van HER2 vertoonde (DAKO IHC3<sup>+</sup>, of FISH<sup>+</sup>, lokaal getest). Voorbehandeling met tamoxifen

(adjuvant dan wel palliatief) of chemotherapie (adjuvant dan wel palliatief, interval meer dan 6 maanden) was toegestaan. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren de *clinical benefit ratio* (percentage patiënten met complete of partiële respons, dan wel ziektestabilisatie meer dan 6 maanden), mediane overleving en 2-jaarsoverleving, en het optreden van toxiciteit. De responsmeting werd herhaald door een *blinded respons evaluation committee*. Bij progressie was toediening van trastuzumab toegestaan (cross-over).

In 3 jaar tijd werden 207 patiënten geïncludeerd vanuit ruim 70 centra. Bij centrale herbeoordeling van de hormoonreceptorstatus werd bij slechts 150 patiënten de HR-positiviteit van de tumor bevestigd. De *intention to treat*-analyse omvatte de oorspronkelijke groep patiënten (n = 207) en een tweede

Dat de combinatie van HER-blokkade en hormoontherapie betere resultaten geeft dan hormoontherapie alleen, kan ook worden opgemaakt uit de studie van Johnston et al [2], waarin letrozol werd gecombineerd met lapatinib dan wel placebo als eerstelijnsbehandeling bij vrouwen met gemetastaseerd HR<sup>+</sup>-mammacarcinoom. In deze studie werden zowel vrouwen met een HER2-positief (IHC3<sup>+</sup>- of FISH-positief) als HER2-negatief mammacarcinoom geïncludeerd. In de groep vrouwen met een HER2<sup>+</sup>-mammacarcinoom (n = 219) leidde toevoeging van lapatinib tot een verlenging van de progressievrije overleving (3,0 versus 8,2 maanden; HR: 0,71; p = 0,019). In de groep patiënten met een HER2-negatief mammacarcinoom (n = 952) leidde toevoeging van lapatinib niet tot betere resultaten.

	ITT anastrozol versus anastrozol + trastuzumab		HR (p)	Centrale review HR anastrozol versus anastrozol + trastuzumab		HR (p)
N	104	103		73	77	
PFS (mnd)	2,4	4,8	0,63 (0,0016)	3,8	5,6	0,62 (0,006)
CBR (%)	27,9	42,7	(0,026)	-	-	
OS (mnd)	23,9	28,5	(0,325)	28,6	34,1	0,85 (0,451)

**Tabel 1.** Samenvatting resultaten TAnDEM-studie [1].

analyse betrof alleen de patiënten bij wie de tumor na centrale herbevestiging HR<sup>+</sup> was (n = 150).

De mediane progressievrije overleving bij anastrozolmonotherapie bedroeg 2,4 maanden. Toevoeging van trastuzumab leidde tot een mediane PFS van 4,8 maanden (HR: 0,63; p = 0,0016). In de groep patiënten bij wie de HR<sup>+</sup> centraal werd bevestigd, bedroeg de PFS respectievelijk 3,8 en 5,6 maanden (HR: 0,62; p = 0,006). De *clinical benefit rate* (CBR) lag hoger in de met anastrozol plus trastuzumab behandelde groep (42,7 versus 27,9 procent; p = 0,026). Ongeveer 70 procent van de vrouwen uit de anastrozolmonotherapiegroep kreeg later alsnog trastuzumab. Er was geen statistisch significant verschil in totale overleving (23,9 versus 28,5 maanden; NS). De resultaten zijn samengevat in tabel 1.

Op grond van deze studieresultaten concluderen de auteurs dat toevoeging van trastuzumab aan palliatieve hormonale therapie een statistisch significant voordeel oplevert wat betreft *clinical benefit* en progressievrije overleving. Daarbij tekenen zij aan dat in beide groepen de resultaten, met name de progressievrije overleving, voor de meeste patiënten tegenvallen.

### Beschouwing

Uit de TAnDEM-studie blijkt dat gecombineerde blokkade van de hormoonreceptoren en HER2 (bij HER2<sup>+</sup>-tumoren) tot een langere progressievrije overleving en een hogere *clinical benefit rate* leidt dan hormoonbehandeling alleen. De verschillen zijn beperkt, en ook bij toevoeging van trastuzumab blijft de mediane progressievrije overleving beperkt tot 5,6 maanden. Er werd geen verschil in totale overleving gevonden, mogelijk door de cross-over na progressie bij 70 procent van de patiënten. Het feit dat, na een centrale herhaling van de ER- en PR-bepaling, de HR-positiviteit bij een kwart van de patiënten niet kon worden bevestigd, komt overeen met ervaringen in eerdere studies.

In een begeleidend editorial [3] geven Cortes en Baselga aan dat HER2-overexpressie gepaard gaat met slechtere resultaten tijdens palliatieve hormonale behandeling bij vrouwen met HR<sup>+</sup>-mammacarcinoom. (In de studie van Johnston et al bedroeg de PFS bij HER2<sup>+</sup>-patiënten uit de letrozol/placebo-groep 3,0 maanden, en de PFS van de gehele groep patiënten die letrozol/placebo kregen 10,8 maanden. De responspercentages in deze beide groepen bedroegen respectievelijk 15 en 32 procent.) Tevens geven de auteurs aan dat door deze

studies wordt bevestigd dat HER2-blokkade de ruggengraat van de behandeling bij HER2<sup>+</sup>-tumoren is.

De resultaten van taxanen al dan niet in combinatie met trastuzumab [4] laten een langere PFS zien (6,9 versus 11,7 maanden) en een hoger responspercentage (38 versus 61 procent) dan in de huidige TAnDEM-studie. Bovendien werd in de combinatie met chemotherapie een overlevingsvoordeel gevonden, hetgeen in de studie met gecombineerde hormonale/HER2-blokkade niet kon worden vastgesteld.

Overigens is tot op heden de effectiviteit van gecombineerde hormonale/HER2-blokkade niet rechtstreeks getest ten opzichte de effectiviteit van gecombineerde chemotherapie/HER2-blokkade bij patiënten met een R<sup>+</sup>-mammacarcinoom. Chemotherapie met trastuzumab is waarschijnlijk de beste optie voor patiënten met snel progressieve ziekte, bij wie een snelle respons belangrijk is. De combinatie hormoontherapie met trastuzumab lijkt vooral te zijn geïndiceerd bij patiënten met een HR<sup>+</sup>-mammacarcinoom bij wie het klinisch gedrag van de tumor niet zo agressief is en/of bij wie chemotherapie niet haalbaar is.

### Conclusie

Bij patiënten met een HR<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>-mammacarcinoom, met een indicatie voor endocriene therapie, is toevoeging van HER2-blokkade van meerwaarde, gezien de toename in *clinical benefit rate* en progressievrije overleving.

### Kosten en registratie

Met endocriene therapie alleen zouden patiënten met een HR<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>-mammacarcinoom na een mediane duur van 2,4 maanden waarschijnlijk overgaan op chemotherapie in combinatie met trastuzumab (70 procent van de patiënten in de studie). De patiënten met gecombineerde HR/HER2-blokkade ontvangen derhalve mediaan 2,4 maanden eerder trastuzumab. Dit komt overeen met 5.927 euro. Trastuzumab is geregistreerd voor deze indicatie. Lapatinib is voor deze indicatie in 2009 door de FDA geregistreerd, en op dit moment loopt beoordeling binnen de EMEA.

PASKWIL-criteria	TAnDEM [1]
Respons (%) > 20%	OR 6,8% vs 20,3% (p 0,018)
Responsduur (mnd) > 6 wk	-
TTP > 6 wk	Δ PFS 2,4 mnd (HR: 0,63; 0,0016)
Mediane OS > 6 wk	- (cross-over 70%)
1 jr OS > 20%	-
toxiciteit	-
kosten	5.927 euro

### Referenties

1. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
2. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.
3. Cortes J, Baselga J. How to treat hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5492-4.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.