

Commissie BOM bepaalt therapeutische waarde lapatinib bij mammacarcinoom

Onlangs heeft de commissie BOM gekeken naar de therapeutische waarde van lapatinib na trastuzumab bij HER2-positief mammacarcinoom. Binnenkort zullen de commissieleden zich onder andere buigen over de plaats van het monoklonaal anti-lichaam panitumumab bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.

Commissie BOM

De commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komt jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of indicaties. De resultaten van die beoordelingen worden telkens als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde beoordelingen 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. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden.
- Dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO).
- Dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam.
- Dr. R. (Renée) Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen.
- Dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.
- Dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede.
- Dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam.
- Ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam.
- Prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC+ (voorzitter commissie BOM).
- Prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (secretaris commissie BOM).
- Dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam (bestuurslid NVMO).
- Dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht.

Lapatinib na trastuzumab 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. De HER-familie codeert voor de transmembraangroei-factorreceptoren HER1-4. Het intracellulaire domein van de groeifactorreceptor heeft tyrosinekinase-activiteit die de celgroei, overleving en differentiatie via meerdere signaalpaden reguleert. Het extracellulaire domein van het HER2-eiwit heeft interactie met de extracellulaire domeinen van de andere HER-familieleden, waardoor HER2 als een homo- of heterodimeercomplex kan optreden.

Door de introductie van trastuzumab, een recombinant monoklonaal antilichaam tegen het extracellulaire HER2-domein, is de overleving van patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom significant verbeterd. In de gemetastaseerde situatie zal er echter vroeg of laat ziekteprogressie optreden.

Lapatinib is een tyrosinekinaseremmer van zowel HER2 als EGFR (HER1). In een fase-III-studie is de effectiviteit van lapatinib (vaste dosis: 1.250 mg d.d., continu) in combinatie met capecitabine (2.000 mg/m² dag 1-14, q 3 weken) vergeleken ten opzichte van capecitabinemonotherapie (2.500 mg/m² dag 1-14, q 3 weken) bij patiënten met een HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom, progressief op trastuzumab-bevattende therapie. Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie (TTP).

Studieresultaten

Er zijn 3 verschillende analyses van deze studie verricht, zowel door onafhankelijke reviewers onder geblindeerde condities, als ook in een latere fase door de onderzoekers zelf, met verschillende resultaten (zie tabel 1).

De interim-analyse, uitgevoerd door de onafhankelijke reviewers, toonde een *hazard ratio* voor de TTP van 0,49 (95 procent CI: 0,34-0,71; P < 0,001) bij een mediane TTP van 8,4 maanden voor de combinatietherapie versus 4,4 maanden voor de monotherapie [1]. De registratiestudie werd vervolgens in april 2006 op advies van een onafhankelijke Data Safety and Monitoring Committee voortijdig gesloten, omdat aan de voorafgestelde criteria ten aanzien van TTP was voldaan. De resultaten bij alle patiënten die tot april 2006 waren geïncludeerd werden daarop nogmaals geanalyseerd en gepubliceerd [2]. De TTP daarbij was respectievelijk 6,2 maanden versus 4,3 maanden.

Ná de analyse, beschreven door Cameron et al, hadden patiënten die waren gerandomiseerd in de capecitabine-arm de mogelijkheid tot *cross-over* naar de combinatietherapie met lapatinib. In totaal zijn er 33 patiënten omgezet, waarvan 29 patiënten reeds voordat progressie was opgetreden. De mediane TTP bedroeg hierbij 23,9 weken versus 18,3 weken (HR: 0,72). De

	Criteria	NEJM [1]	BCRT [2]	EMEA [4]
Aantal patiënten gepland: 528		324 (onafhankelijke reviewers)	399 (onafhankelijke reviewers)	399 (onderzoekers zelf)
Responskans	≥ 20%	22% versus 14% (p = 0,09)	24% versus 14% (p = 0,02)	32% versus 17%
Responsduur	≥ 6 wk		n.s.	
TTP	≥ 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)
Mediane overleving	≥ 6 wk	n.s.	n.s.	n.s.
1-jaarsoverleving	≥ 20%	n.s.	n.s.	n.s.

Tabel 1. Resultaten lapatinib afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

European Medicines Agency (EMA) heeft deze (laatste) analyse van de onderzoekers (uit september 2007) overgenomen. De overleving was in alle analyses niet significant verschillend.

Toxiciteit

Door de toevoeging van lapatinib werd de toxiciteit van capecitabine versterkt. De belangrijkste graad 3/4 toxiciteit betrof diarree (13 procent) en PPE (12 procent). In zijn algemeenheid lijkt het bijwerkingenprofiel acceptabel te zijn en te voldoen aan de PASKWIL-criteria. Cardiotoxiciteit trad op bij 3 procent van de patiënten in de com-

binatie-arm tegenover 1 procent in de monotherapie-arm en bleek reversibel te zijn.

Bespreking

De commissie BOM heeft de besluitvorming over lapatinib aanvankelijk aangehouden vanwege de uitgestelde EMA-registratie en vanwege de verschillende resultaten uit de verschillende analyses. De TTP voldoet namelijk alleen aan de PASKWIL-criteria in de eerste 2 analyses. Aangezien de laatste analyse ná *cross-over* is verricht, bij 29 patiënten zelfs zonder progressie, zouden de slechtere resultaten hierdoor te verklaren zijn.

Een ander discussiepunt betrof de vraag in hoeverre lapatinib als monotherapie effectief zou zijn, indien geen voorbehandeling met trastuzumab zou hebben plaatsgevonden (*carry-over*-effect ten gevolge van lange halfwaardetijd [3]). De groeiremmende effecten van lapatinib lijken alleen te zijn geëvalueerd in met trastuzumab voorbehandelde cellijnen [4]. Voor de huidige geregistreerde indicatie speelt deze discussie niet, aangezien alleen patiënten die progressief zijn onder trastuzumab voor lapatinib in aanmerking komen. Ook was er geen verschil tussen patiënten die korter of langer dan 8 weken daarvoor met trastuzumab waren gestopt.

Ten slotte werd de vraag opgeworpen wat de meerwaarde van lapatinib is ten opzichte van continueren van trastuzumab *beyond progression*. Direct vergelijkende studies zijn niet verricht; gegevens van continueren van trastuzumab na progressie worden binnenkort verwacht. Met name vanwege de resultaten uit de eerste onafhankelijke analyses is er uiteindelijk besloten tot een – bescheiden – positief advies.

Conclusie

Toevoegen van lapatinib aan capecitabine heeft enige therapeutische meerwaarde bij patiënten na progressie op trastuzumab na eerdere therapie met antracyclines en taxanen.

Referenties

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
2. Sonpavde G. Correspondence: lapatinib plus capecitabine in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;356:1471.
3. 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 (epub ahead).
4. European Medicines Agency (EMA), Londen (www.emea.europa.eu).