

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) 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/m² dag 1-14, q 3 weken) vergeleken ten opzichte van capecitabinemonotherapie (2.500 mg/m² 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/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 mammapcarcinoom, 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 mammapcarcinoom.

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

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

Patiënten 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 cisplatine 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 cisplatine 100 mg/m² of carboplatine met een AUC van 5 op dag 1 in combinatie met 5-FU 1.000 mg/m² als continu infuus gedurende 4 dagen. De keuze tussen cisplatine of carboplatine werd overgelaten aan de behandelaar. De dosering cetuximab was de eerste keer 400 mg/m² intraveneus in 2 uur, gevolgd door een wekelijkse toediening van 250 mg/m². 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

bekeken of er een relatie bestond tussen overleving en het optreden van huidreacties.

Resultaten

Na screening van 477 patiënten, afkomstig van 81 centra uit 17 Europese landen, werden uiteindelijk 442 patiënten gerandomiseerd – de *intention-to-treat*-populatie. Beide behandelgroepen waren gebalancerd wat betreft patiëntenkarakteristieken; 67 procent van de patiënten in de cetuximabgroep tegen 61 procent in de controlegroep kregen cisplatine plus 5-FU. Van deze patiënten switchte 10 procent in de cetuximab- en 15 procent in de controlegroep naar carboplatine plus 5-FU. De mediane behandelingsduur met cetuximab was 18 weken. Slechts 6 procent van de patiënten in de controlegroep kreeg alsnog cetuximab bij progressie. De mediane *overall survival* met cetuximab was significant langer met 10,1 maanden (95% *confidence interval* [CI]: 8,6-11,2) versus 7,4 maanden (CI: 6,4-8,3);

hazard ratio (HR): 0,80 (CI: 0,64-0,99; $p < 0,04$). De mediane progressievrije overleving was eveneens significant langer: 5,6 versus 3,3 maanden (CI: 5,0-6,0 versus 2,9-4,3); de HR voor progressie was 0,54 (CI: 0,43-0,67; $p < 0,001$).

Toevoeging van cetuximab aan chemotherapie gaf ook een toename van de *response rate* (36 versus 20 procent; *odds ratio* [OR]: 2,33 [1,50-3,60], $p < 0,001$), stabiele ziekte (81 versus 60 procent; OR: 2,88 [1,87-4,44]; $p < 0,001$) en TTF (4,8 versus 3,0 maanden); HR: 0,59 (CI: 0,48-0,73; $p < 0,001$). De responsduur was niet significant verschillend (5,6 versus 4,7 maanden); HR: 0,76 (0,50-1,17; $p = 0,21$). De Karnofsky-score was de belangrijkste prognostische factor voor de overleving. Er werd geen significante associatie gevonden tussen het krijgen van huidrash en de overleving (HR: 0,77; CI: 0,55-1,09; $p = 0,14$). Bij subgroepanalyse bleek de gevonden effectiviteit van cetuximab in (progressievrije) overleving in vrijwel alle subgroepen aanwezig te zijn.

PASKWILL-criteria	cisplatine/carboplatine + 5-FU + cetuximab	cisplatine/carboplatine + 5-FU	verschil	P-waarde	goed
Respons (%)	36	20	16	< 0,001 (OR: 2,33)	–
Stabiele ziekte (%)	81	60	21	< 0,001 (OR: 2,88)	–
Mediane responsduur (mnd)	5,6	4,7	0,9	0,21 (n.s.)	–
Mediane PFS (mnd)	5,6	3,3	2,3	< 0,001 (HR: 0,54)	+
Mediane overleving (mnd)	10,1	7,4	2,7	0,04 (HR: 0,80)	+
1-jaarsoverleving (%)	40	30	10		+
Toxiciteit: mortaliteit (%)	1,5	3	1,5		+
Toxiciteit graad 3-4 (%)	82	76	6	0,19	+
Zwaarte behandeling	1x per week intraveneus	n.v.t.			+
Kwaliteit van leven	niet vermeld	niet vermeld			
Kosten van één kuur	± 1.000 euro	n.v.t.			
Bij een duur van 18 weken (lichaamsoppervlak 1,8 m ²)	± 19.000 euro				

Vermorken et al [4]

Toxiciteit

Er was geen significant verschil in incidentie van toxiciteit graad 3 en 4. Wel waren er 9 gevallen van sepsis in de cetuximabgroep versus 1 in de controlegroep ($p = 0,02$) en 11 gevallen van hypomagnesiemie bij cetuximab versus 3 ($p = 0,05$) in de controlegroep. Zoals te verwachten kwamen huidreacties graad 3 voor bij 9 procent van de patiënten die werden behandeld met cetuximab ($p < 0,001$). De behandelingsgerelateerde mortaliteit was 1,4 procent in de cetuximabgroep en 3,2 procent in de controlegroep.

Bespreking

Deze gerandomiseerde fase-III-studie toont aan dat toevoeging van cetuximab aan platinabevattende chemotherapie naast een toename van de progressievrije overleving een significante toename van de overleving geeft van circa 2,7 maanden bij patiënten met een eerste gerediveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. De mediane overleving van 7,4 maanden voor de controlegroep is vergelijkbaar met andere studies bij deze patiënten. In de gerandomiseerde fase-III-studie van Burtneess met een vergelijkbare patiëntengroep werd geen significant verschil gevonden in progressievrije overleving (4,2 versus 2,7 maanden) als primaire eindpunt of in totale overleving (9,2 versus 8,0 maanden) [1]. Van belang is dat de studie hiervoor ook onvoldoende power had en dat de patiënten in deze studie cisplatinemonotherapie kregen en geen combinatiechemotherapie. In de palliatieve setting wordt meestal gekozen voor methotrexaat als *single agent*, aangezien dit middel weinig toxisch is en andere *single agents* en/of combinatiebehandelingen tot nog toe geen verbetering van de overleving hebben laten zien. Bij geselecteerde patiënten is combinatiebehandeling met 5-FU en cisplatin van belang, omdat deze combinatie een duidelijk hogere respons geeft [1, 5]. Het is voor het eerst dat door toevoeging van cetuximab aan de combinatie van 5-FU en cisplatin een significante overlevingswinst bij het inoperabel gerediveerd of gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom is aangetoond.

De EXTREME-studie betreft wel een selecte groep patiënten van wie slechts een deel (38 procent) eerder chemotherapie onderging, meestal als onderdeel van primaire chemoradiatie (30 procent) (bron: *assessment report* European Medicines Agency). In totaal 90 procent had een Karnofsky-score van hoger dan 80 procent en 83 procent was jonger dan 65 jaar. Behandeling met een platina/5-FU-schema geeft omstreeks 80 procent toxiciteit graad 3-4, maar toename door toevoeging van cetuximab is beperkt en betreft vooral huidtoxiciteit graad 3. Ten slotte is het nog van belang om te vermelden dat KRAS-genmutaties nauwelijks voorkomen bij hoofd-halscarcinomen, zodat deze mutatie niet als selectie criterium kan worden gebruikt.

Referenties cetuximab

1. Burtneess B, Goldwasser M, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646-54.
2. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5568-77.
3. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-7.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
5. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2644-52.

Conclusie

Toevoeging van cetuximab aan platinabevattende combinatiebehandeling met 5-FU bij fitte patiënten met een gerediveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied geeft een verlenging van de progressievrije en totale overleving. Bij deze geselecteerde patiëntengroep is er sprake van therapeutische meerwaarde door toevoeging van cetuximab.

Status

Cetuximab is nog niet door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) beoordeeld voor deze indicatie en valt dus (nog) niet onder de beleidsregel dure geneesmiddelen.