

(Neo)adjuvante combinatie van ipilimumab en nivolumab voor palpabele stadium III-melanoompatiënten: de OpACIN-studie

(Neo)adjuvant combination of ipilimumab and nivolumab for palpable stage III melanoma patients: the OpACIN trial

dr. C.U. Blank en dr. A.C.J. van Akkooi

Samenvatting

De combinatie van de T-cel-checkpointremmers anti-CTLA-4 (ipilimumab) en anti-PD-1 (nivolumab) is momenteel de meest belovende immuuntherapie voor gevorderde melanoompatiënten. Dit wekt de vraag op of ipilimumab plus nivolumab ook een mogelijke therapie in de adjuvante situatie kan zijn. In tegenstelling tot chemotherapie, hangt immuuntherapie af van voldoende activatie van het immuunsysteem, dus voldoende presentatie van tumorantigenen. Daarom denken wij dat adjuvante immuuntherapie het best gaat werken als de adjuvante therapie wordt gestart voor het chirurgisch verwijderen van de tumor (neoadjuvant dus). De OpACIN-studie (sinds april 2015 open) probeert deze vraag te beantwoorden door een neoadjuvante met een adjuvante behandeling met ipilimumab plus nivolumab te vergelijken bij stadium III-melanoompatiënten met palpabele klieren. (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:194-7)

Summary

The combination of the T cell checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 (ipilimumab) and anti-PD-1 (nivolumab) is currently the most promising immunotherapy in late stage melanoma to induce high response rates and long-term benefit. This raises the question whether ipilimumab plus nivolumab could also become a therapy option in adjuvant treatment of melanoma. In contrast to chemotherapeutic approaches, immunotherapeutic approaches depend on sufficient activation of the immune system, thus presentation of a broad range of tumor antigens. Consequently, we postulate that adjuvant immunotherapy will work most efficiently, when adjuvant treatment is initiated prior to surgery (neoadjuvant). The OpACIN trial will address this question by comparing neo- versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab for their capability to broaden the melanoma specific T cell response.

Inleiding

Het melanoom is een van de snelst toenemende maligniteiten met 5.000 nieuwe diagnoses en 800 doden in 2012 in Nederland (IKNL, www.iknl.nl). Chirurgische resectie is de standaardbehandeling voor stadium I-III-melanomen, waarmee bij stadium I- en II-melanomen genezing bij de grote meerderheid van patiënten wordt bereikt (90% langetermijnoverleving).¹ In het

geval van lymfekliermetastasering (stadium III) daalt de vijfjaarsoverleving tot 39-70%, afhankelijk van de tumorlast.¹ In het bijzonder patiënten met macroscopisch stadium ziekte hebben een vijfjaarsoverleving van 20-59%, waarbij bepaalde subgroepen (meerdere klieren aangetast, extracapsulaire groei, betrokkenheid van iliacale klieren) zelfs een nog slechtere prognose hebben met een vijfjaarsoverleving richting 5%.¹⁻³

Contactgegevens voor de OpACIN-studie: dhr. dr. C.U. Blank, internist-oncoloog, Medische Oncologische Disciplines en Immunologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 25 70, e-mailadres: c.blank@nki.nl, en dhr. dr. A.C.J. van Akkooi, chirurg, Heelkunde Disciplines, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 25 53, e-mailadres: a.v.akkooi@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adjuvant, immuuntherapie, ipilimumab, melanoom, nivolumab, stadium III

Keywords: adjuvant, immuuntherapie, ipilimumab, melanoma, nivolumab, stage III

Tot op heden bestaat er geen adjuvante behandeling die de overleving van stadium III-melanoompatiënten kan verbeteren. Adjuvante bestraling wordt in Nederland vaak nog toegepast met het argument van verbeterde lokale controle, maar er wordt geen verbetering in overleving bereikt.^{4,5} Hoge dosis interferon wordt in enige andere landen (zoals de Verenigde Staten en Duitsland) toegediend, maar het voordeel voor de patiënten is zeer twijfelachtig, gezien het feit dat 2 van 3 meta-analysen geen voordeel van interferon konden aantonen.⁶⁻⁸ Mogelijk heeft de subgroep van de geïncubeerde melanomen als enige groep baat bij interferon.⁹ Deze retrospectieve observatie zal binnenkort in een prospectieve studie worden onderzocht.

De behandeling van het stadium IV-melanoom heeft in de laatste jaren een revolutie ondergaan. Met de komst van doelgerichte therapieën, zoals de BRAF-remmers vemurafenib en dabrafenib, hun combinaties met de MEK-remmers trametinib of cobimetinib, en immuuntherapieën, zoals het anti-CTLA-4-antilichaam ipilimumab, kon voor het eerst sinds decennia de overleving van patiënten in fase 3-studies worden verbeterd.¹⁰⁻¹⁴ Vemurafenib kon bijvoorbeeld bij BRAF-V600E-mutatie-positieve patiënten de mediane overleving verbeteren met 13,3 maanden (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 11,9-14,9) versus 10,0 maanden (95%-BI 8,0-14,0) in de controlegroep met dacarbazine (hazardratio (HR) 0,75; 95%-BI 0,60-0,93; $p=0,0085$).¹⁵ Ook met ipilimumab kon de overleving significant worden verbeterd naar een mediane overleving van 10,1 maanden (95%-BI 8,0-13,8) met een hazardratio van 0,66 ($p=0,003$) vergeleken met de controlegroep in deze studie (gb100-vaccinatie).¹⁴ Van nog groter belang is het feit dat met immuuntherapie (ipilimumab), en in tegenstelling tot doelgerichte behandeling, in het geval van respons, langetermijnoverleving of zelfs genezing kan worden bereikt.¹⁶ PD-1-blokkerende antilichamen, zoals nivolumab en pembrolizumab, induceren hogere responspercentages en verbeteren de overleving van patiënten.^{17,18} Dit kan nog verder worden verbeterd door ipilimumab en nivolumab te combineren, maar wel met een toename aan bijwerkingen.^{19,20}

Vanwege de langdurende gunstige effecten is immuuntherapie een aantrekkelijke strategie voor adjuvante behandelingen. Recentelijk werd aangetoond dat adjuvante behandeling met ipilimumab de recidievrije overleving van stadium III-melanoompatiënten significant verbeterde. Tot nu zijn er nog geen overlevingsresultaten gepresenteerd vanwege een, tot op heden, te korte follow-up.²¹ Opvallend was dat in deze studie weinig patiënten de onderhoudsbehandeling (na 12 weken

ipilimumab) tolereerden. Een korte, maar intensievere behandeling met de combinatie van ipilimumab plus nivolumab zou daarom mogelijk een betere keuze zijn.

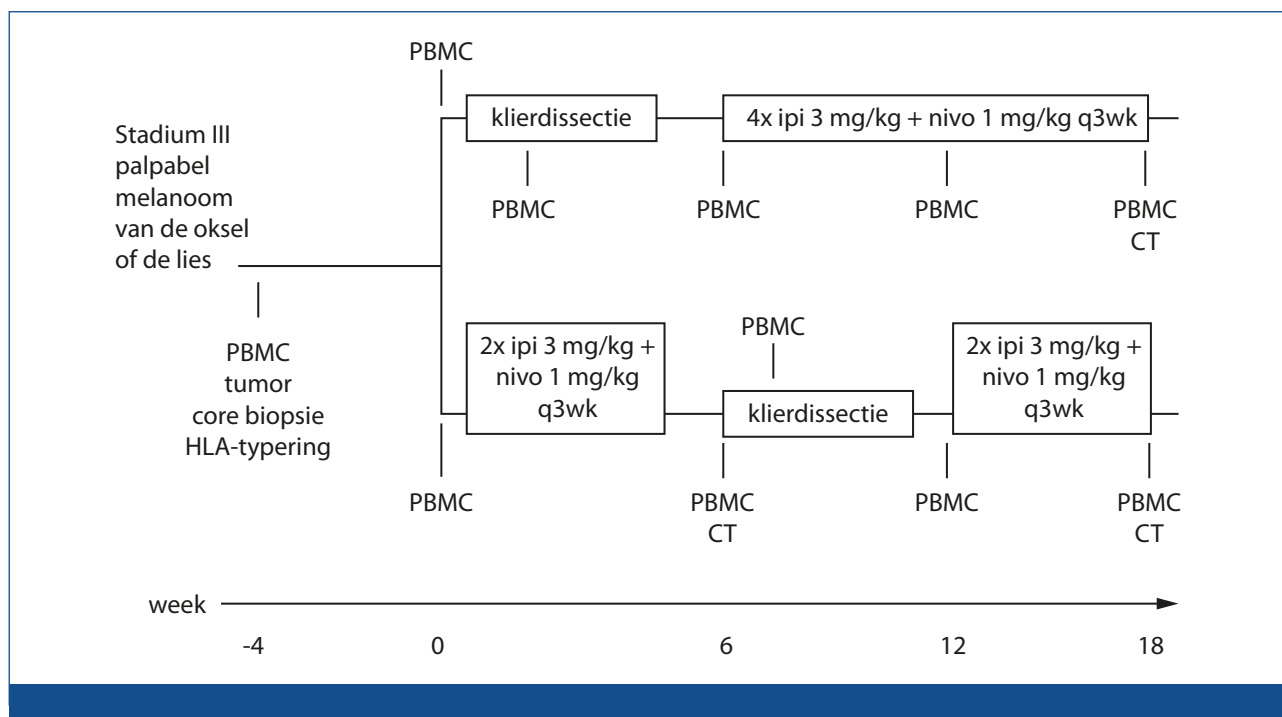
Opzet van de OpACIN-studie

Deze single-center-studie vergelijkt de 'feasibility' van neoadjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab met adjuvante behandeling en is de eerste in de wereld die dit onderzoekt. T-cel-checkpointremmers, zoals ipilimumab of nivolumab, moduleren het T-cel-receptorsignaal.^{22,23} Daarvoor is dus primair voldoende activatie van het T-celreceptorsignaal nodig, als gevolg van voldoende presentatie van tumorantigenen. Daarom denken wij dat een strategie van neoadjuvante immuuntherapie, in tegenstelling tot adjuvante chemotherapie, het best werkt als deze behandeling wordt gestart voor het chirurgisch verwijderen van de tumor. Om deze vraag te beantwoorden, hebben wij de OpACIN-studie opgezet (zie *Figuur 1*). Hiervoor wordt de toename qua aantal en variatie van (neo)antigeenspecifieke T-cellen tijdens de behandeling van individuele patiënten gemeten. Dit wordt gemeten in opgezuiverde bloedcellen (perifere bloed 'monocytic' cellen; PBMC), waarvoor meerdere keren 100 ml bloed wordt afgenomen. Recentelijk hebben wij aangetoond dat T-cel-checkpointremmers bij stadium IV-patiënten inderdaad dit repertoire verbreden.²⁴ Secundair eindpunt is de recidievrije overleving, vandaar ook in week 18 nog een CT ter stadiëring.

Inclusie- en exclusiecriteria voor OpACIN-studie

Patiënten met een palpabele lymfekliermetastase (stadium III-melanoom) van de oksel of de lies mogen aan deze studie deelnemen (dus geen SN-positieve ziekte). Verder mogen de patiënten geen in-transitmetastasen in de laatste 6 maanden hebben gehad. Naast standaardinclusiecriteria zijn extra voorwaarden dat de patiënten met het nemen van biopten akkoord gaan, geen adjuvante radiotherapie krijgen en niet reeds met anti-PD-1/PD-L1/CTLA-antilichamen zijn behandeld. Verder mogen de patiënten geen auto-immuunziekten of actieve hiv- en hepatitisinfecties hebben.

De primaire eindpunten van de studie zijn veiligheid en uitvoerbaarheid van de neoadjuvante combinatie van ipilimumab + nivolumab. Bovendien kijken wij of door immuungerelateerde bijwerkingen de geplande lymfeklierdissectie kan worden uitgevoerd of wordt vertraagd. Verdere eindpunten zijn de recidievrije overleving en veranderingen van de tumorspecifieke T-cellen, zoals al besproken. Voor deze studie zijn 20 patiënten nodig. Wij hopen deze patiënten binnen een



Figuur 1. Schematisch overzicht van de OpACIN-studie.

PBMC=bloedafname voor perifere bloed 'monocytic' cellen, ipi=ipilimumab, nivo=nivolumab, CT=CT-thorax, abdomen.

jaar te includeren. Tien patiënten worden adjuvant na klierdissectie met 4 kuren ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg q3wk behandeld (adjuvante groep). De andere 10 patiënten krijgen 2 kuren ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg q3wk voorafgaand aan de klierdissectie en verder 2 kuren aansluitend aan de operatie (neoadjuvante groep). De reden waarom wij alleen 2 kuren voor de klierdissectie willen toedienen is het feit, dat wij de (potentieel curatieve) klierdissectie niet te lang durfden uit te stellen. Aan de andere kant wilden wij wel in beide groepen dezelfde hoeveelheid ipilimumab + nivolumab toedienen. Daarom is de neoadjuvante groep eigenlijk een neoadjuvante + adjuvante groep, met nog 2 kuren na de klierdissectie. De OpaCIN-studie is inmiddels goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Antoni van Leeuwenhoek en de inclusie van patiënten is in april 2015 begonnen. Voor verwijzing van stadium III-melanoompatiënten met palpabele lymfekliermetastasen in de oksel of lies kunt u contact met ons opnemen.

Conclusie

Voor patiënten met een stadium III-melanoom zijn tot heden geen adjuvante therapeutische mogelijkheden die de overleving kunnen verbeteren. In analogie met de resultaten van de behandeling van stadium IV-melanoompatiënten, die tonen dat ipilimumab plus nivolumab superieur is aan ipilimumabmonotherapie, en met de eerste positieve resultaten van de adjuvante ipilimumabstudie, achten wij de kans groot dat deze

combinatiebehandeling ook de uitkomsten van stadium III-patiënten zal verbeteren. Of er met een neoadjuvant concept een betere tumorspecifieke immunrespons, en subseqent beter klinisch resultaat kan worden bereikt, zal in deze studie en mogelijke vervolgstudies moeten worden beantwoord.

Referenties

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.
2. Van Akkooi AC, Bouwhuis MG, Van Geel AN, et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(1):102-8.
3. Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Schmitz PI, et al. Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3300-8.
4. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
5. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42(5):2206-10.
6. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
7. Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241-52.

8. Pirard D, Heenen M, Melot C, et al. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 2004;208(1):43-8.
9. Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2011;48(2):218-25.
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
15. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):323-32.
16. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
17. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
18. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
19. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006-17.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 May 31 [Epub ahead of print].
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-30.
22. Blank CU. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Curr Opin Oncol* 2014;26(2):204-14.
23. Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies. *Int Immunol* 2015;27(1):3-10.
24. Kvistborg P, Philips D, Kelderman S, et al. Anti-CTLA-4 therapy broadens the melanoma-reactive CD8+ T cell response. *Sci Transl Med* 2014;6(254):254ra128.

Ontvangen 4 mei 2015, geaccepteerd 18 juni 2015.



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Kadcyla®

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Kadcyla dan wel binnen 7 maanden na de laatste dosis, meld deze zwangerschap dan onmiddellijk bij Roche Nederland B.V. 0348-438171. Gedurende de aan Kadcyla blootgestelde zwangerschap en tijdens het eerste levensjaar van de zuigeling zal om aanvullende informatie worden verzocht. Hiermee is Roche in staat de veiligheid van Kadcyla gedurende zwangerschap beter te begrijpen en de gezondheidsautoriteiten, zorgverleners en patiënten van toepasselijke informatie te voorzien. **Samenstelling:** Kadcyla (trastuzumab-emtansine) 100 mg en 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **Indicatie(s):** Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten dienen eerdere therapie te hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of een recidief te hebben ontwikkeld tijdens of binnen zes maanden na het voltooien van adjuvante therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Werkingsmechanisme:** Trastuzumab-emtansine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Het bevat het gehumaniseerde anti-HER2-IgG1, trastuzumab, stabiel verbonden aan de microtubulineremmer DM1 (een maytansinederivaat). Conjugatie van DM1 met trastuzumab verleent het cytotoxische middel selectiviteit voor tumorcellen die HER2 tot overexpressie brengen waardoor de directe intracellulaire afgifte van DM1 wordt verhoogd. Trastuzumab-emtansine heeft de werkingsmechanismen van zowel trastuzumab als DM1. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosering trastuzumab-emtansine is 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken toegediend als intraveneuze infusie. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 90 minuten na de eerste infusie en 30 minuten bij opvolgende infusies te worden gecontroleerd op koorts, rillingen of andere infusiegerelateerde reacties. **Waarschuwingen:** Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren dient de handelsnaam van het toegediende product duidelijk te worden vermeld in het patiëntendossier. Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyla (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab). Aanbevolen wordt de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent te staken bij patiënten met interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis. Patiënten met dyspneu in rust als gevolg van complicaties van een gevorderde maligniteit en comorbiditeiten kunnen een verhoogd risico lopen op pulmonale voorvallen. De leverfunctie dient vóór start van de behandeling en voor elke toediening te worden gecontroleerd aangezien patiënten met verhoogde ALAT-beginvwaarden vatbaarder kunnen zijn voor graad 3-5 hepatische voorvallen. Dosisverlagingen of staken van de behandeling vanwege verhoogde serumtransaminasespiegels en totaal bilirubine worden gespecificeerd in rubriek 4.2 van de uitgebreide productinformatie benoemd. Wanneer een patiënt wordt gediagnostiseerd met nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever moet de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent worden gestaakt. Behandeling van patiënten

met serumtransaminasespiegels > 3x ULN en gelijktijdig totaal bilirubine > 2x ULN dient permanent te worden gestaakt. Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van linkerventrikeldisfunctie. Standaardtesten voor cardiale functie (zoals ECHO of MUGA) dienen voorafgaand aan de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (bv. elke drie maanden) te worden uitgevoerd. Bij linkerventrikeldisfunctie dient zo nodig de toediening te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties, vooral tijdens de eerste infusie. Bij ernstige infusiegerelateerde reacties dient de behandeling te worden onderbroken totdat de klachten en symptomen zijn verdwenen, in het geval van levensbedreigende infusiegerelateerde reacties dient de behandeling permanent te worden gestaakt. Behandeling met trastuzumab-emtansine wordt niet aanbevolen bij patiënten bij wie de behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van overgevoeligheid. Geneesmiddelen voor de behandeling van anafylactische reacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor direct gebruik. Aanbevolen wordt om vóór iedere dosis trastuzumab-emtansine het aantal trombocyten te controleren. Patiënten met trombocytopenie (< 100.000/mm³) en patiënten die worden behandeld met stollingsremmers, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine. Bij een trombocytopenie van graad 3 of hoger (< 50.000/mm³) dient geen trastuzumab-emtansine te worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 (> 75.000/mm³). Behandeling met trastuzumab-emtansine dient tijdelijk te worden gestaakt bij patiënten die periferie neuropathie van graad 3 of 4 ondervinden, totdat de symptomen zijn verdwenen of verbeterd tot ≤ graad 2. Patiënten dienen voortdurend klinisch te worden gecontroleerd op klachten/symptomen van neurotoxiciteit. **Interacties:** *In-vitro*metabolismestudies suggereren dat DM1, een component van trastuzumab-emtansine, hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden. Overweeg een plaatsvervangend geneesmiddel dat geen of minimaal vermogen heeft om CYP3A4 te remmen. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen (> 25%) van trastuzumab-emtansine waren bloedingen (inclusief epistaxis), verhoogde transaminasespiegels, vermoeidheid, musculoskeletale pijn en hoofdpijn. De meest voorkomende graad 3 of 4 bijwerkingen (> 2%) volgens de NCI-CTCAE waren trombocytopenie, vermoeidheid, verhoogde transaminasespiegels, anemie, hypokaliëmie, musculoskeletale pijn en neutropenie. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekkung van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de wettelijke sociale ziektekostenverzekering. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor medische informatie en/of het melden van bijwerkingen contact op met Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 01/2015 (v02). **KAD1504001**

Referenties: 1. SPC Kadcyla 2014. 2. Verma S, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. 3. T-DM1 bij gemetastaseerd mammacarcinoom. BOM; Medische Oncologie, april 2014. http://www.nvmo.eu/diagnostiek_en_behandeling_adviezen_nvmo/commmissie_bom.htm.