

BOOG 2008-03/HAT-studie

Een gerandomiseerde fase II-studie bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met Her2/neu-overexpressie

Auteurs J.Ph. van den Tol en S. Sleijfer

Trefwoorden bevacizumab, gemetastaseerde borstkanker, Her2/neu-overexpressie, trastuzumab

Samenvatting

De combinatie van trastuzumab en een taxaan wordt beschouwd als de huidige standaardtherapie voor patiënten met Her2/neu-positieve, gemetastaseerde borstkanker. Er is een aantal redenen waarom het toevoegen van bevacizumab aan deze standaardbehandeling de uitkomsten zou kunnen verbeteren. Ook zijn er aanwijzingen uit preklinisch en klinisch onderzoek dat de combinatie van trastuzumab en bevacizumab, dus zonder chemotherapie, antitumoractiviteit heeft. Deze combinatie zou kunnen resulteren in langdurige progressievrije periodes, waarbij de initiatie

van een taxaanbevattende behandeling met zijn welbekende toxiciteit, uitgesteld kan worden.

Het doel van deze gerandomiseerde fase II-studie is het vaststellen of de behandeling met trastuzumab, bevacizumab met paclitaxel en/of de behandeling met trastuzumab en bevacizumab gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel bij progressie waardevol is om verder te onderzoeken bij patiënten met lokaal uitgebreide of gemetastaseerde Her2-neu-positieve borstkanker.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:365-7)

Achtergrond

Ongeveer een derde van de 11.000 vrouwen die jaarlijks in Nederland een mammacarcinoom ontwikkelt, krijgt een lokaal recidief of metastasen en komt in aanmerking voor palliatieve therapie.¹ Bij 20-30% van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is sprake van Her2/neu-overexpressie in de tumor, wat geassocieerd is met een slechtere prognose en een slechter resultaat van de behandeling.²

De toepassing van trastuzumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen Her2/neu, is een belangrijke stap vooruit gebleken in de behandeling van deze patiëntengroep. Dit heeft ertoe geleid dat de combinatie van trastuzumab en een taxaan wordt beschouwd als de huidige standaardtherapie voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker met Her2/neu-overexpressie.

Ondanks de evidente vooruitgang door de introductie van trastuzumab, is er behoefte aan verdere verbetering van de behandeling van deze patiëntenpopulatie. Er zijn verschillende redenen waarom het

toevoegen van bevacizumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), aan de standaardbehandeling van trastuzumab en wekelijks paclitaxel, het effect zou kunnen verbeteren. In een gerandomiseerde studie resulteerde de combinatie van bevacizumab en wekelijks paclitaxel in een hoger responspercentage en een langere progressievrije overleving dan paclitaxel alleen.³ Bovendien is een synergistische werking van bevacizumab en trastuzumab aangetoond in preklinische en klinische modellen.^{4,5} Deze bevindingen vormen de rationale om te onderzoeken of de behandeling van bevacizumab, trastuzumab en wekelijks paclitaxel veelbelovende activiteit heeft.

De bevinding dat trastuzumab en bevacizumab synergistische interactie vertonen, maakt het interessant om te bekijken of een chemotherapievrije behandeling van deze patiëntengroep, bestaande uit trastuzumab en bevacizumab, actief is.^{4,5} Gelijk aan hormonale behandeling bij patiënten met een ER-positieve tumor, zou een dergelijke combinatie kunnen resulteren in langdurige progressievrije periodes

waarbij de initiatie van een taxaanbevattende behandeling met zijn welbekende toxiciteit, uitgesteld kan worden.

Doel van de studie

Het doel van deze studie is het vaststellen of gelijktijdige therapie van trastuzumab (Herceptin[®]) en bevacizumab (Avastin[®]) met paclitaxel (regime A) en/of trastuzumab en bevacizumab gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel bij progressie (regime B) waardevol is om verder te onderzoeken als behandeling van patiënten met lokaal uitgebreide of gemetastaseerde Her2/neu-positieve borstkanker.

Het primaire eindpunt van de studie is de progressievrije overleving ('progression-free survival') na 1 jaar (PFR-1jr). De PFR-1jr van trastuzumab met een taxaan, de huidige standaardtherapie, is ongeveer 20%. Als een van beide experimentele behandelingen van de HAT-studie (regime A en/of regime B) een PFR-1jr van ongeveer 40% geeft, dan zal dit regime waardevol genoeg beschouwd worden om verder onderzocht te worden in een vervolgstudie. De secundaire doelen zijn het evalueren van de mediane progressievrije overleving, de mediane totale overleving, de beste totale respons, de duur van de respons en het bepalen van de veiligheid en tolerantie van beide regimens.

Onderzoekopzet

De BOOG 2008-03/HAT-studie is een tweearmige, parallele groep fase II, gerandomiseerde (1:1), open-label multicenterstudie. Er wordt gerandomiseerd tussen arm A: gelijktijdig trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel, en arm B: trastuzumab en bevacizumab, bij progressie gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel.

Trastuzumab en bevacizumab worden eenmaal per 3 weken en paclitaxel op dag 1, 8 en 15, elke 4 weken, toegediend. In de studie is een translationeel en een kwaliteit-van-levengedeelte opgenomen. Evaluatie van de respons wordt verricht volgens de hernieuwde 'response evaluation criteria in solid tumors' (RECIST), versie 1.1.

Patiënten van 18-75 jaar met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd Her2+++ (zowel oestrogenreceptor-/progesteronreceptorpositief als -negatief) mammacarcinoom, die niet eerder zijn behandeld voor hun

gemetastaseerde ziekte zonder curatieve optie, kunnen geïncludeerd worden in deze studie. Een totaal van 84 patiënten zal worden geïncludeerd.

Projectorganisatie

De projectorganisatie vanuit het BOOG Study Center is gericht op optimale en efficiënte ondersteuning van de deelnemende ziekenhuizen. 'Investigator-initiated' studies vragen vaak een extra inspanning op logistiek gebied van de lokale onderzoeker en de researchcoördinatie. Daarnaast heeft de HAT-studie te maken met verschillende toedieningschema's van kuren die niet synchroon lopen, wat de uitvoering ingewikkeld kan maken.

Er wordt ondersteunende documentatie beschikbaar gesteld om de implementatie van de studie in de praktijk te vereenvoudigen. Ook wordt ondersteuning geboden bij het lokale indieningstraject.

De studie is voortvarend van start gegaan. Nadat centrale goedkeuring is verleend in maart 2009, zijn inmiddels op 8 december 2009 al 19 patiënten geïncludeerd. In totaal participeren 21 ziekenhuizen in Nederland. Enkele andere ziekenhuizen hebben aangegeven ook interesse te hebben in deelname. Het is mogelijk dat het aantal participerende centra verder zal toenemen, aanmelden kan bij het BOOG Study Center.

Referenties

1. Van der Wilk EA. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2006.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
3. Miller K, Wang M, Galow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New Engl J Med* 2007;357:2666-76.
4. Pegram MD, Yeon C, Ku NC, Gaudreault J, Slamon DJ. Phase I combined biological therapy of breast cancer using two humanized monoclonal antibodies directed against HER2 proto-oncogene and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl 1):S124 (abstract 3039).
5. Pegram MD, Reese DM. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 11):29-37.

Ontvangen 28 juli 2009, geaccepteerd 14 september 2009.

Correspondentieadres

Mw. J.Ph. van den Tol, clinical study manager

BOOG Study Center, p/a IKA, Amsterdam

Postbus 9236

1006 AE Amsterdam

E-mailadres: p.vandentol@ikca.nl

Dhr. dr. S. Sleijfer, internist-oncoloog

Erasmus MC – Daniel den Hoed kliniek

Postbus 5201

3008 AE Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: deze 'investigator-initiated' studie is mogelijk gemaakt door ondersteuning van het KWF en Roche Nederland B.V.