

## BEOORDELING RESULTATEN DESTINY-BREAST03-STUDIE

# Trastuzumab-deruxtecan bij het irresectabel of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 15.000 vrouwen de diagnose mammacarcinoom gesteld. Bij 15 tot 20 procent van de invasieve mammacarcinomen is de tumor HER2-positief, hetgeen de prognose ongunstig beïnvloedt. Door het toevoegen van trastuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1), pertuzumab en tucatinib aan de behandeling is de overleving van patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom significant verbeterd.<sup>1-4</sup> In de te bespreken DESTINY-Breast03-studie wordt de meerwaarde onderzocht van palliatieve behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab en een taxaan.<sup>5</sup>

Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd of DS-8201) is een anti-lichaam-geneesmiddel-conjugaat (ADC) bestaande uit het antilichaam trastuzumab (T), dat gekoppeld is aan de cytotoxische stof deruxtecan (DXd). DXd is een derivaat van een exatecan, een topo-isomerase I-remmer. T-DXd bindt aan de HER2-receptor, waarna het middel in de HER2-positieve cel wordt opgenomen en deruxtecan vervolgens in de cel en lokaal aan omringend weefsel wordt vrijgegeven. Het voordeel van dit (werkings)mechanisme is dat gezonde cellen minder worden blootgesteld aan de chemotherapie, waardoor bijwerkingen worden beperkt. De ratio DXd per antilichaam bedraagt 8. Dat wil zeggen dat er 8 moleculen DXd aan één trastuzumab-antilichaam zijn gekoppeld.

De toepassing van T-DXd bij patiënten met gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom is eerder bestudeerd in de DESTINY-Breast01-studie, een éénarmige studie bij 184 uitgebreid voorbehandelde patiënten (mediaan 6 lijnen eerdere behandeling).<sup>6</sup> In deze studie was het responspercentage 60,9 procent met een mediane responsduur van 14,8 maanden. Op basis van deze resultaten werd T-DXd voorwaardelijk door de EMA goedgekeurd voor de

behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met ten minste één anti-HER2-regime.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de DESTINY-Breast03-studie wordt behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) vergeleken met behandeling met trastuzumab-emtansine (T-DM1) bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom die eerder waren behandeld met ten minste trastuzumab en een taxaan voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte of die progressie van ziekte vertoonden binnen 6 maanden na het afronden van (neo)adjuvante therapie met ten minste trastuzumab en een taxaan.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De referentiebehandeling in de DESTINY-Breast03-studie bestaat uit trastuzumab-emtansine (T-DM1). Dit komt overeen met de behandeling zoals die ook in Nederland gegeven wordt bij patiënten met HER2-positief mammacarcinoom die al trastuzumab en een taxaan hebben gekregen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte of die progressie van ziekte vertonen binnen 6 maanden na het afronden van (neo)adjuvante therapie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De DESTINY-Breast03-studie is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom die eerder zijn behandeld met ten minste trastuzumab en een taxaan of die progressie van ziekte vertoonden binnen 6 maanden na het afronden van (neo)adjuvante therapie met ten minste trastuzumab en een taxaan.

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken of HR < 0,7)	progressievrije overleving data niet matuur  HR: 0,28 [95%-BI: 0,22-0,37]; P = <0,001 De mediane PFS was nog niet bereikt (95%-BI: 18,5 – niet bereikt) in de T-DXd-groep en 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-8,2) in de T-DM1-groep.		?  + ?
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			3
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen	<i>T-DXd</i> 0% 52,1% nee 21,4% 13,6%	<i>T-DM1</i> 0% 48,3% nee 12,6% 7,3%	+ +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	geen verslechtering en potentieel verbetering		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			
<b>Bewijskracht</b>	1 fase III-studie		
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus (4 wk) • totale behandelkosten	<i>T-DXd</i> ? ?	<i>T-DM1</i> ? ?	

Resultaten DESTINY-Breast03-studie (T-DXd versus T-DM1) afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve therapie

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Patiënten met symptomatische hersenmetastasen, patiënten die eerder met een HER2-gericht ADC waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte en patiënten met interstitiële longaandoeningen werden geëxcludeerd. Positieve HER2-status moest centraal bevestigd worden. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg elke 3 weken iv en

trastuzumab-emtansine 3,6 mg/kg elke 3 weken iv. De randomisatie werd gestratificeerd naar hormoonreceptorstatus (positief versus negatief), eerdere behandeling met pertuzumab (ja versus nee), en voorgeschiedenis met viscerale ziekte (ja versus nee).

Dosisaanpassing en behandelonderbreking waren toegestaan. De behandeling werd gestaakt als er meer dan 2 dosisreducties nodig waren of als er een behandelonderbreking van meer dan 28 dagen nodig was. De behandeling kon →

ook vroegtijdig worden afgebroken op verzoek van de patiënt, bij klinische verslechtering van de conditie van de patiënt, om veiligheidsredenen of vanwege het starten van een andere oncologische behandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), centraal en geblindeerd vastgesteld. Hiervoor werden een interim- en een finale analyse gepland. De interim-analyse zou plaatsvinden wanneer ongeveer 234 PFS events (70 procent van het totale aantal events) van de in totaal benodigde 335 PFS events zouden zijn waargenomen. Voor de interim-analyse zou de Haybittle-Peto-grens worden gehanteerd waarbij voor superioriteit een tweezijdige p-waarde geldt van 0,000204 of een HR van 0,615. Volgens het ontwerp van de studie waren er 355 events nodig om met 90,4 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor progressie of overlijden vast te kunnen stellen. In totaal werd verwacht dat daarvoor 500 patiënten moesten worden geïncludeerd. Dit komt overeen met een verwachte toename van de mediane PFS van 9,6 maanden met trastuzumab-emtansine naar 13,7 maanden met trastuzumab-deruxtecan. Secundaire eindpunten waren overleving (OS), PFS vastgesteld door de lokale onderzoeker, objectieve responskans (ORR) en veiligheid. De overleving zou alleen volgens een tweezijdige alfa van 0,05 getoetst worden indien de PFS statistisch significant verschillend was.

Voor overleving werden 2 interim-analyses gepland (bij benadering bij 38 procent en 61 procent van het totaal geschatte OS-events) met O'Brien-Fleming-effectiviteitsgrenzen met respectievelijke p-waardes van 0,001 en 0,008 voor de interim-analyses (of HR waarde van 0,496 en 0,652) en een uiteindelijke p-waarde van 0,047 met een HR van 0,778. Een CT-scan voor evaluatie werd elke 6 weken gemaakt. Voor het vaststellen van respons werd *RECIST 1.1* gebruikt. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd

volgens de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). De ernst van de bijwerkingen werd vastgelegd aan de hand van de *CTCAE 5.0*. Data over kwaliteit van leven en data over vervolgbehandelingen werden verzameld in deze studie.

Tijdens een bijeenkomst van de *Independent Data Monitoring Committee* in juli 2021 (na inclusie van 524 patiënten en bij 245 PFS-events) werd besloten de studie te staken omdat het eindpunt van superioriteit was behaald.

#### **4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling**

Tussen juli 2018 en juni 2020 werden 524 patiënten geïncludeerd door 169 centra in 15 landen: 261 patiënten in de T-DXd-groep en 263 patiënten in de T-DM1-groep. De mediane follow-up bedroeg 16,2 maanden in de T-DXd-groep en 15,3 maanden in de T-DM1-groep. Er waren 245 patiënten met ziekteprogressie of overlijden (*data cut-off* 21 mei 2021). De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 54 jaar, 50 procent had 1 lijn eerdere behandeling gekregen in de gemetastaseerde setting (hormonale therapie niet meegerekend), 60 procent had eerder pertuzumab gekregen, 70 procent had viscerale ziekte, 20 procent van de patiënten had stabiele hersenmetastasen. Het merendeel, 58 procent van de patiënten, werd behandeld in Azië, 20 procent in Europa, 6,5 procent in Noord-Amerika en 15 procent in de rest van de wereld.

Het primaire eindpunt PFS was statistisch significant beter in de T-DXd-groep dan in de T-DM1-groep (HR: 0,28 [95%-BI: 0,22-0,37];  $P = <0,0001$ ). De mediane PFS was nog niet bereikt (95%-BI: 18,5 – niet bereikt) in de T-DXd-groep en 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-8,2) in de T-DM1-groep. De 1-jaars progressievrije overleving was 75,8 procent in de T-DXd-groep en 34,1 procent in de T-DM1-groep.

De winst in PFS was consistent in alle vooraf gedefinieerde (deels exploratieve) subgroepen, namelijk: onafhankelijk van hormoonreceptorstatus, eerdere behandeling met pertuzumab, aantal lijnen voorafgaande systemische therapie (exclusief hormonale therapie), aantal lijnen systemische therapie voorafgaand aan pertuzumab, nierfunctie bij start, leverfunctie bij start, aanwezigheid van viscerale ziekte, aanwezigheid van hersenmetastasen, leeftijd, ras, regio en *performance score*.

Op het moment van de interim-analyse waren 33 van de 261 patiënten (12,6 procent) in de T-DXd-groep overleden en 53 van de 263 patiënten (20,2 procent) in de T-DM1-groep. De 1-jaars overleving was 94,1 procent in de T-DXd-groep en 85,9 procent in de T-DM1-groep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,36-0,86];  $P = 0,007$ ). Dit verschil voldoet niet aan de vooraf gestelde grens voor significantie voor deze interim-analyse.

Van de 261 patiënten in de T-DXd-groep kregen 55 patiënten (21,4 procent) ten minste 1 dosisreductie en 35 patiënten (13,6 procent) stakten de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen (gastro-intestinaal en beenmergsuppressie). In de T-DM1-groep kregen 33 patiënten (12,6 procent) ten minste 1 dosisreductie en 19 patiënten (7,3 procent) stakten de behandeling vanwege bijwerkingen.

In totaal hadden 134 (52,1 procent) van de patiënten behandeld met T-DXd ten minste één bijwerking van graad 3 of hoger ten opzichte van 126 patiënten (48,3 procent) in de T-DM1-groep. In de studie zijn geen patiënten overleden aan bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 in de T-DXd-groep waren neutropenie (19,1 procent), trombocytopenie (7,0 procent), leukopenie (6,6 procent), misselijkheid (6,6 procent), anemie (5,8 procent) en moeheid (5,1 procent). Bij 36,2 procent van de patiënten behandeld met T-DXd was er sprake van enige mate van haaruitval (graad 3 0,4 procent).

Pneumonitis kwam voor bij 27 van de 261 patiënten in de T-DXd-groep (10,5 procent): graad 1 bij 7 patiënten, graad 2 bij 18 patiënten en graad 3 bij 2 patiënten (0,8 procent). In de T-DXd-groep moesten 21 patiënten (8,2 procent) de behandeling staken vanwege een pneumonitis of een interstitieel longbeeld.

Analyses van kwaliteit van leven zijn gepresenteerd op de ESMO Breast Cancer Conference 2022 en tonen voor de T-DXd-groep ten opzichte van de T-DM1-groep geen statistisch significant slechtere score. In de T-DXd-groep was er een (beperkt) langere tijd tot verslechtering in algemeen welbevinden, inclusief emotioneel welbevinden en pijn.<sup>7</sup>

## Discussie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom leidt behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) na eerdere behandeling met ten minste trastuzumab en een taxaan tot een significante verbetering van de PFS in vergelijking met trastuzumab-emtansine (T-DM1) (HR: 0,28 [95%-BI: 0,22-0,37];  $P = <0,0001$ ). De mediane PFS was nog niet bereikt (95%-BI: 18,5 - niet bereikt) in de T-DXd-groep en 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-8,2) in de T-DM1-groep. De OS, secundair eindpunt van de DESTINY-Breast03-studie, was nog onvoldoende matuur. Op het moment van de hier beschreven interim-analyse waren 33 van de 261 patiënten (12,6 procent) in de T-DXd-groep overleden en 53 van de 263 patiënten (20,2 procent) in de T-DM1-groep. De 1-jaars overleving was 94,1 procent in de T-DXd-groep en 85,9 procent in de T-DM1-groep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,36-0,86];  $P = 0,007$ ). Dit verschil voldoet niet aan de vooraf gestelde grens voor statistische significantie.

De verbeterde PFS gaat gepaard met meer bijwerkingen, waarbij met name misselijkheid en neutropenie van graad 3 en 4 vaker voorkwamen. Verder zijn haaruitval en pneu- →

monitis bijwerkingen die bij T-DXd duidelijk vaker voorkomen dan bij T-DM1. Pneumonitis kwam in de DESTINY-Breast03-studie voor bij 10,8 procent van de patiënten. Volgens protocol werd bij graad 1 pneumonitis tijdelijk gestopt en pas weer herstart als de pneumonitis hersteld was (< graad 1). Bij een graad 2 pneumonitis of hoger werd de behandeling permanent gestaakt. Voor 8,2 procent van de patiënten die behandeld werden in de DESTINY-Breast03-studie met T-DXd moest de behandeling vanwege het ontwikkelen van een pneumonitis worden gestaakt. De EMA heeft T-DXd een voorwaardelijke autorisatie gegeven voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met ten minste één anti-HER2-regime. In de studie hadden patiënten naast een anti-HER2-medicijn ook eerdere behandeling met een taxaan gehad.

## 5. Kosten

De kosten van behandeling met T-DXd zijn nog niet bekend (bron: medicijnkosten.nl d.d. 5 oktober 2022).

## Conclusie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom leidt behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) na eerdere behandeling met ten minste trastuzumab en een taxaan tot een significante verbetering van de PFS in vergelijking met trastuzumab-emtansine (T-DM1) (HR: 0,28 [95%-BI: 0,22-0,37];  $P = <0,0001$ ). Bijwerkingen van T-DXd zijn over het algemeen hanteerbaar en vergelijkbaar in ernst en frequentie met die van T-DM1. Pneumonitis is een bijwerking die wel vaker voorkomt bij T-DXd en bij 8 procent van de patiënten leidt tot permanent staken van de behandeling.

Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. De OS, secundair eindpunt van de DESTINY-Breast03-studie, is nog onvoldoende matuur. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Trastuzumab bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2001;4(3):27-30.
- <sup>2</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2013;16(4):28-31.
- <sup>3</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). T-DM1 bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(2):41-3.
- <sup>4</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Tucatinib, trastuzumab en capecitabine bij het gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2021;24(3):31-4.
- <sup>5</sup> Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54.
- <sup>6</sup> Modi S, Saura C, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-21.
- <sup>7</sup> Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast03, a randomized phase 3 study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). Presented at: European Society for Medical Oncology Breast Cancer Congress 2022. May 3-5, 2022; Berlin, Germany.