

Trastuzumab emtansine (T-DM1): een antilichaam-geneesmiddelconjugaat voor gerichte behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker

A. de Jager^a, J.H.M. Schellens^{bc}, J.H. Beijnen^{abc} en A.D.R. Huitema^{ab*}

^a Afdeling Apotheek, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

^b Afdeling Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam.

^c Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: a.huitema@nki.nl.

KERNPUNTEN

- Trastuzumab emtansine (T-DM1) is een stabiel conjugaat van het HER2-antilichaam trastuzumab (T) met het cytotoxische mertansine (DM1). Na binding aan de HER2-receptor wordt T-DM1 geïnternaliseerd waarna DM1 vrijkomt door proteolytische degradatie van T-DM1.
- T-DM1 bleek goed verdraagbaar en effectief bij de behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker na falen van eerdere anti-HER2-behandeling.
- T-DM1 wordt nu onderzocht bij andere indicaties zoals (neo)adjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker en HER2-positieve maagkanker.

Inleiding

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. Veel van de thans gebruikte chemotherapeutica voor de behandeling van borstkanker, zoals antracyclines, taxanen en fluoropyrimidines, hebben een geringe tumorselectiviteit en zijn schadelijk voor gezonde cellen. Een effectieve dosering gaat daarom vaak gepaard met ernstige bijwerkingen. Bij de ontwikkeling van nieuwe oncolytica ligt de focus daarom vooral op stoffen die specifiek op tumorcellen aangrijpen. Dit heeft de afgelopen decennia onder andere geleid tot de introductie van de monoklonale antilichamen in de behandeling van kanker [1, 2].

Bij ongeveer 25% van de patiënten met borstkanker vindt op tumorcellen overexpressie plaats van de humane-epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2) [3]. HER2 is in staat verschillende groei- en proliferatiecascades van de tumorcel te activeren. De HER2-positieve tumoren zijn daardoor vaak agressief, metastaseren snel en bezorgen de patiënt een slechte prognose [3-5]. Voor gerichte behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker (MBC) is sinds 1998 het gehumaniseerde monoklonale antilichaam trastuzumab (Herceptin) geregistreerd. Trastuzumab bindt aan HER2, waardoor het onder andere de prolifererende werking van HER2 inhibeert en daarmee de celgroei remt en

ABSTRACT

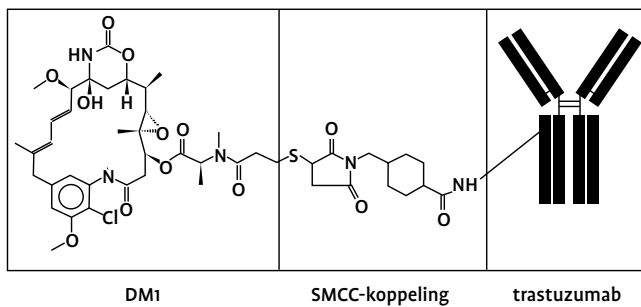
Trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate for targeted treatment of HER2-positive metastatic breast cancer
Approximately 25% of patients with metastatic breast cancer (MBC) have overexpression of HER2 receptors on their tumour. This has led to the development of several drugs targeting the HER2 receptor. Unfortunately, ultimately resistance to these agents develops, leading to tumour progression. Recently, trastuzumab emtansine (T-DM1), an antibody-drug conjugate, has been developed. In T-DM1 the HER2 targeting antibody trastuzumab (T) is covalently bound to the cytotoxic agent mertansine (DM1) with a thioether linker. DM1 is released in tumour cells after internalisation of T-DM1 and subsequent proteolytic degradation, resulting in a tumour-specific effect. Various clinical trials have been performed in which T-DM1 was tested in MBC patients after failure of a HER2 targeting regimen. A three-weekly schedule of T-DM1 (3.6 mg/kg) proved to be safe and well tolerable, with nausea, fatigue and thrombocytopenia (dose-limiting) as most commonly reported side effects. In the pivotal phase III trial an objective response rate of 43.6% was observed in MBC patients; furthermore, progression-free and overall survival (9.6 and 30.9 months, respectively) were significantly longer in the T-DM1 group than in the control group (lapatinib + capecitabine; 6.4 and 25.1 months, respectively). These results show that T-DM1 is a promising new treatment option in MBC. Prescribers and pharmacists should be aware of potential medication errors caused by name confusion between trastuzumab emtansine and trastuzumab.

de Jager A, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Trastuzumab emtansine (T-DM1): een antilichaam-geneesmiddelconjugaat voor gerichte behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1337.

antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit induceert [6]. Ondanks dat met trastuzumab goede resultaten geboekt worden [7, 8], treedt bij veel patiënten uiteindelijk toch resistentie op [9]. Een nieuwe ontwikkeling op het gebied van gerichte tumortherapie die uitzicht biedt op een effectievere en veiligere behandeling, zijn de antilichaam-geneesmiddelconjugaten (ADC's). Bij ADC-therapie fungeert het monoklonale antilichaam als bezorger van cytotoxische stoffen naar de tumorcellen. Daarnaast heeft het antilichaam na binding aan het antigeen nog steeds zijn eigen antitumoractiviteit. Succesvolle resultaten met ADC's hebben ertoe geleid dat inmiddels meer dan twintig ADC's geëvalueerd worden in klinische studies, waarvan brentuximab

FIGUUR 1

Chemische structuur van trastuzumab emtansine (T-DM1)



De cytotoxische stof mertansine (DM1) is via succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexaan-1-carboxylaat (SMCC) covalent gebonden aan het monoklonale antilichaam trastuzumab.

vedotine inmiddels in Europa is geregistreerd [10]. Recent is ook een ADC ontwikkeld voor de gerichte behandeling van HER2-positieve MBC. Dit ADC, trastuzumab emtansine (T-DM1), is een conjugaat van het HER2-gerichte antilichaam trastuzumab (T) en het zeer cytotoxische mertansine (DM1, een maytansinderivaat). Trastuzumab bindt aan HER2 op de tumorcellen en wordt vervolgens geïnternaliseerd, waarna door proteolyse DM1 intracellulair vrijkomt en celdood induceert door te binden aan tubuline, hetgeen polymerisatie tot microtubuli voorkomt [11]. Er zijn verschillende preklinische en klinische studies uitgevoerd om werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetische eigenschappen van T-DM1 te ontrafelen. T-DM1 is door de FDA reeds positief beoordeeld. Op 19 september 2013 heeft T-DM1 ook een positieve beoordeling gekregen van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de European Medicines Agency (EMA). T-DM1 wordt op de markt gebracht onder de merknaam Kadcyla. Hieronder worden de belangrijkste resultaten besproken van de studies die hieraan ten grondslag lagen.

Preklinisch onderzoek

Chemische structuur

Naast de keuze voor het HER2-gerichte antilichaam trastuzumab en het cytotoxische DM1, is de wijze van conjugatie van het antilichaam aan de cytotoxische stof en de stabiliteit van de linker essentieel voor werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van dit ADC [10]. Gedurende de ontwikkeling van T-DM1 bleek conjugatie met de thioether-linker succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexaan-1-carboxylaat (SMCC) op deze eindpunten het gunstigst (figuur 1) [12]. MCC is een linker die in het lichaam niet chemisch of enzymatisch afgebroken wordt, in tegenstelling tot de andere onderzochte disulfide-linkers. Het voordeel hiervan is dat geen voortijdige afsplitsing van DM1 of MCC-DM1 plaatsvindt waardoor de tumorselectiviteit verloren zou gaan en toxiciteit zou toenemen [11, 13].

Voor het uiteindelijke cytotoxische effect wordt DM1 wel van trastuzumab gescheiden. Dit gebeurt doordat, na internalisatie van T-DM1 in de tumorcel, lysosomale afbraak van trastuzumab resulteert in het vrijkomen van metabolieten zoals lysine-N^ε-MCC-DM1. Deze zeer cytotoxische metabolieten hebben vervolgens een direct effect op de tumorcel. Ze zijn echter niet in staat de celmembranen te passeren, zodat omliggende (gezonde) cellen onaangestast blijven. Een keerzijde hiervan is echter dat (lysine-N^ε-)MCC-DM1 ook geen membranen van naastgelegen tumorcellen passeert en geen zogenaamd *bystander effect* uitoefent. T-DM1 heeft daarom mogelijk minder effect op slecht penetreerbare tumoren en/of tumoren met heterogene HER2-expressie [11, 13]. Desalniettemin was het superieure veiligheids- en farmacokinetisch profiel voldoende om T-DM1 met de MCC-koppeling in verder preklinisch en klinisch onderzoek te bestuderen.

Antitumoreffect

De werking van T-DM1 is in verschillende preklinische studies in vitro onderzocht. Hieruit bleek dat T-DM1 een sterk antiproliferatief effect uitoefende op alle HER2-positieve tumorcellijnen, ongeacht resistentie voor HER2-gerichte behandeling met trastuzumab en/of lapatinib [11, 14, 15]. In HER2-normale of HER2-negatieve cellijnen daarentegen inhibeerde T-DM1 pas celgroei bij een zeer hoge dosis [11].

Daarnaast werd aangetoond dat T-DM1 in staat is via vergelijkbare mechanismen als trastuzumab, tumorceldood en groeiremming te induceren [6]. Het antitumoreffect van T-DM1 en het vermogen om in trastuzumab- en/of lapatinib-resistente HER2-positieve borstcarcinoomcellijnen celdood en groeiremming te induceren, werd ook in vivo waargenomen. Bovendien werd met muismodellen aangetoond dat het antiproliferatieve effect dosisafhankelijk is [11, 14].

Klinisch onderzoek

Fase I

In 2010 werd het eerste deelverslag gepubliceerd van een multicentrisch *open label* fase-I-onderzoek, waarin veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van driewekelijks intraveneus toegediend T-DM1 werden geëvalueerd bij patiënten met HER2-positieve MBC (n = 24) met voorheen tumorprogressie tijdens behandeling met trastuzumab en andere oncolytics. Bovendien werden de farmacokinetische eigenschappen en de immunogeniteit bestudeerd [16].

Op basis van dosisescalatie en dosislimiterende toxiciteit (trombocytopenie) werd de maximaal tolereerbare dosis (MTD) vastgesteld op 3,6 mg/kg lichaamsgewicht. Trombocytopenie was tevens de meest voorkomende bijwerking (54,2%) en werd waargenomen bij bijna alle patiënten die een dosis kregen van 2,4 mg/kg en hoger. Andere frequente bijwerkingen waren een verhoogde transaminasespiegel (41,7%), vermoeidheid (37,5%), anemie (29,2%) en misselijkheid (25,0%). De bijwerkingen waren voornamelijk mild of matig (graad 1 of 2) en reversibel van aard.

Van de 15 patiënten die uiteindelijk behandeld werden met de MTD, werd bij 11 patiënten een objectieve tumorrespons of stabiele ziekte bereikt.

Terwijl met driewekelijks gedoseerd T-DM1 fase-II- en fase-III-studies werden uitgevoerd, werd in het tweede deel van het fase-I-onderzoek wekelijkse T-DM1-toediening geëvalueerd. De wekelijkse MTD werd vastgesteld op 2,4 mg/kg en werd, net als bij de driewekelijkse dosering, bepaald door dosislimiterende trombocytopenie. Wat betreft toxiciteit, werkzaamheid en farmacokinetiek werden geen noemenswaardige verschillen gesignaleerd tussen wekelijkse en driewekelijkse toediening. Wekelijkse T-DM1-toediening zou dus ook een behandeloptie kunnen zijn [17].

Fase II

In een eenarmige fase-II-studie werden veiligheid en verdraagbaarheid van het driewekelijkse schema van T-DM1 (3,6 mg/kg) verder bestudeerd (n = 112). Als primair eindpunt gold hier de werkzaamheid, in de vorm van *objective response rate* (ORR) bij patiënten met HER2-positieve MBC na falen van HER2-gerichte therapie [18].

T-DM1 zorgde in deze groep patiënten voor een ORR van 25,9% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 18,4-34,4%) en een mediane progressievrije overleving (PFS) van 4,6 maanden (BI95 3,9-8,6 maanden). Met retrospectieve bepalingen van de HER2-expressie kon bovendien aangetoond worden dat ORR en PFS positief correleerden met de mate van HER2-overexpressie.

T-DM1 bleek ook hier relatief veilig, met voornamelijk milde of matige bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen van graad 1 en 2 waren vermoeidheid (65,2%), misselijkheid (50,9%) en hoofdpijn (40,2%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad 3 en hoger) waren hypokaliëmie (8,9%), trombocytopenie (8,0%) en vermoeidheid (4,5%).

Later werden in een ander fase-II-onderzoek vergelijkbare veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van T-DM1 aangetoond. In deze studie werden echter alleen patiënten met HER2-positieve MBC toegelaten bij wie eerdere behandeling met trastuzumab, lapatinib, capecitabine, een antracycline en een taxaan gefaald had. In deze studie werd aangetoond dat T-DM1 mogelijk ook effectief is in deze zwaar voorbehandelde groep patiënten [19].

Fase III

Het effect van T-DM1 bij MBC werd uiteindelijk vastgesteld in een fase-III-registratiestudie (EMILIA). Aan deze studie namen 991 patiënten met HER2-positieve MBC deel die in het verleden tumorprogressie hadden gedurende of na behandeling met trastuzumab en een taxaan. In deze studie werd gerandomiseerd tussen driewekelijks intraveneus T-DM1 (3,6 mg/kg lichaamsgewicht) en orale combinatietherapie met capecitabine en het tegen HER2 gerichte lapatinib als controle [20].

Na een mediane *follow-up* van ongeveer 13 maanden was de mediane PFS 9,6 maanden in de T-DM1-groep en 6,4 maanden in de groep met lapatinib + capecitabine. Dit verschil in PFS bleek significant en gaf een *hazard ratio* van 0,65 (BI95 0,55-0,77; $P < 0,001$). Het voordeel van T-DM1 werd ook aangetoond aan de hand van de totale overleving. Na een mediane *follow-up* van ongeveer 19 maanden was deze 30,9 respectievelijk 25,1 maanden in de groepen met T-DM1 en lapatinib + capecitabine (*hazard ratio* 0,68; BI95 0,55-0,85; $P < 0,001$). Dit overlevingsvoordeel was groter dan de vooraf gedefinieerde grens voor het stoppen van de studie, zodat de studie vroegtijdig beëindigd is.

Behalve met bovenstaande primaire eindpunten, werd de meerwaarde van T-DM1 ook op basis van secundaire eindpunten aangetoond. De ORR in de T-DM1-groep was 43,6% tegen 30,8% in de groep met lapatinib + capecitabine ($P < 0,001$).

Ook in deze studie bleek T-DM1 redelijk goed verdraagbaar. Ondanks dat het totale aantal bijwerkingen tussen de twee groepen weinig verschilde, veroorzaakte T-DM1 minder ernstige bijwerkingen (graad 3 of hoger) dan lapatinib + capecitabine (respectievelijk 40,8% en 57,0%). Tevens waren in de T-DM1-groep minder dosisverlagingen nodig vanwege bijwerkingen en waren minder patiënten genoodzaakt de behandeling te staken. De meest voorkomende bijwerkingen in de T-DM1-groep waren misselijkheid (39,2%), vermoeidheid (35,1%) en trombocytopenie (28%). In deze groep was trombocytopenie tevens de meest voorkomende ernstige bijwerking (12,9%) [20]. In een gecombineerde analyse van zeven studies (inclusief de EMILIA-studie) waarin veiligheidsgegevens van in totaal 882 patiënten waren opgenomen, werd dit veiligheidsprofiel bevestigd [21].

Andere indicaties

Inmiddels zijn diverse studies opgestart naar de toepassing van T-DM1 als (neo)adjuvante therapie bij HER2-positief mammacarcinoom. Verder worden diverse combinaties van T-DM1 en andere oncolytica (waaronder monoklonale antilichamen) zowel in de (neo)adjuvante als in de gemetastaseerde setting onderzocht. De toepassing van T-DM1 bij HER2-positieve maagkanker wordt ook in onderzoekverband bekeken.

Farmacokinetiek en immunogeniteit

De farmacokinetische eigenschappen van driewekelijks gedoseerd T-DM1 zijn gepubliceerd in een gecombineerde analyse van diverse fase-I- en fase-II-studies [22].

Een opvallende eigenschap van T-DM1 was de kortere halfwaardetijd van serum-T-DM1 (3,1 tot 4,0 dagen bij 3,6 mg/kg) vergeleken met die van totale serumconcentraties trastuzumab (9,1 tot 10,3 dagen bij 3,6 mg/kg). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat, naast klaring via proteolytische degradatie van het antilichaam, ook deconjugatie van DM1 plaatsvindt, waardoor de concentratie T-DM1 daalt maar de totale concentratie trastuzumab gelijk blijft [22].

De in de fase-I/II-studies beschreven gunstige toxiciteit en verdraagbaarheid van T-DM1 konden deels op basis van farmacokinetische eigenschappen verklaard worden. Er werden namelijk zeer lage plasmaconcentraties van DM1 gevonden, wat duidde op de gewenste stabiliteit van de MCC-koppeling in de circulatie. Daarnaast werd geen stapeling van T-DM1, DM1 of MCC-DM1-metabolieten waargenomen [22].

Er werd geen correlatie gevonden tussen blootstelling aan T-DM1 (C_{\max} of AUC) enerzijds en antitumoreffect en veiligheid anderzijds. Bij 4,5% van de patiënten werden antilichamen tegen T-DM1 aangetoond. Dit bleek echter geen invloed te hebben op werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek [22].

Beschouwing en conclusie

T-DM1 is het eerste antilichaam-geneesmiddelconjugaat voor toepassing bij MBC. Dat T-DM1 in staat is trastuzumab-resistente

en lapatinib-resistente tumorcellen te doden, kon al worden aangetoond in preklinische onderzoeken en bevestigde de theorie van intracellulaire afgifte van DM1 [14]. Vervolgens werd ook in verschillende klinische studies werkzaamheid van T-DM1 bewezen. In deze studies hadden de patiënten gemeen dat in het verleden tumorprogressie was opgetreden gedurende of vlak na behandeling met chemotherapie en HER2-gerichte middelen. Opvallend is dat T-DM1 actief blijft ongeacht voorbehandeling met eerdere lijnen van anti-HER2-therapie en chemotherapie. In de EMILIA-studie bleek T-DM1 niet alleen effectiever dan de controle, maar bleek ook dat T-DM1 in het algemeen beter getolereerd wordt dan capecitabine + lapatinib.

De generieke naam van T-DM1 is trastuzumab emtansine. Dit geeft een risico op verwisselingen met trastuzumab zelf. De dosering van trastuzumab in een driewekelijks schema is 6 mg/kg, waar T-DM1 gedoseerd wordt met 3,6 mg/kg. Inmiddels heeft de Food and Drug Administration (FDA) een waarschuwing afgegeven voor verwisselingen [23]. Voorschrijvers en apothekers dienen dan ook maatregelen te nemen om verwisseling te voorkomen. Verder is de generieke naam in de Verenigde Staten op verzoek van de FDA aangepast tot ado-trastuzumab emtansine.

De algemene conclusie die uit de bevindingen van de (pre)klinisch onderzoeken getrokken kan worden, is dat T-DM1 een veelbelovende nieuwe optie is voor het behandelen van HER2-positieve MBC waarbij eerdere chemotherapie en HER2-gerichte middelen tekortschoten en tumorprogressie niet konden tegengaan.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- 1 Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet*. 2009 mrt 21;373(9668):1033-40.
- 2 Majidi J, Barar J, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Omid Y. Target therapy of cancer: implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Hum Antibodies*. 2009;18(3):81-100.
- 3 Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413-28.
- 4 Foley J, Nickerson NK, Nam S, et al. EGFR signaling in breast cancer: bad to the bone. *Semin Cell Dev Biol*. 2010 dec;21(9):951-60.
- 5 Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, Drebin J, Nagatomo I, Greene MI. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol*. 2009 aug;87(1):1-11.
- 6 Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 jul 5;357(1):39-51.
- 7 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 mrt 15;344(11):783-92.
- 8 Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 jan 6;369(9555):29-36.
- 9 Kruser TJ, Wheeler DL. Mechanisms of resistance to HER family targeting antibodies. *Exp Cell Res*. 2010 apr 15;316(7):1083-100.
- 10 Flygare JA, Pillow TH, Aristoff P. Antibody-drug conjugates for the treatment of cancer. *Chem Biol Drug Des*. 2013 jan;81(1):113-21.
- 11 Lewis Phillips GD, Li G, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008 nov 15;68(22):9280-90.
- 12 Wakankar AA, Feeney MB, Rivera J, et al. Physicochemical stability of the antibody-drug conjugate Trastuzumab-DM1: changes due to modification and conjugation processes. *Bioconjug Chem*. 2010 sep 15;21(9):1588-95.
- 13 Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res*. 2006 apr 15;66(8):4426-33.
- 14 Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 jul;128(2):347-56.
- 15 Barok M, Tanner M, Köninki K, Isola J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res*. 2011 apr 21;13(2):R46.
- 16 Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 jun 1;28(16):2698-704.
- 17 Beeram M, Krop IE, Burris HA, et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2012 dec 1;118(23):5733-40.
- 18 Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011 feb 1;29(4):398-405.
- 19 Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2012 sep 10;30(26):3234-41.
- 20 Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 nov 8;367(19):1783-91.
- 21 Diéras V, Harbeck N, Budd GT, et al. Trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: pooled safety analysis from seven studies [abstract]. *Cancer Res* 2012 dec 15;72(24 Suppl):4675.
- 22 Girish S, Gupta M, Wang B, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 mei;69(5):1229-40.
- 23 Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine): drug safety communication – potential medication errors resulting from name confusion. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2013 mei 6. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350817.htm. Geraadpleegd 2013 jun 20.