

Trastuzumab (ATC-code L01XC03) is een monoklonaal antilichaam dat behoort tot de anti-neoplastische middelen. Het originele biologische geneesmiddel is Herceptin®. Anno augustus 2024 zijn ook de biosimilars Herzuma®, Herwenda®, Kanjinti®, Ogivri®, Ontruzant®, Trazimera® en Zercepac® geregistreerd in Nederland.

Indicaties

De geregistreerde indicaties voor trastuzumab zijn:

- Gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom (i.v. en s.c.)
- Vroeg HER2-positief mammacarcinoom (i.v. en s.c.)
- Gemetastaseerd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang (alleen i.v.)

Alle biosimilars zijn ook voor alle indicaties geregistreerd. Herwenda®, Herzuma®, Kanjinti® en Ontruzant® zijn alleen onderzocht bij patiënten met vroeg mammacarcinoom (neo-adjuvante setting). Ogivri®, Trazimera® en Zercepac® zijn alleen onderzocht bij de gemetastaseerde vorm.

Werkingsmechanisme

Trastuzumab is een monoclonaal antilichaam dat specifiek en met een hoge affiniteit bindt aan het extracellulaire domein van het HER2-eiwit en onderdrukt hiermee een activeringsmechanisme van HER2. Hierdoor remt het de groei van tumorcellen en medieert het antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit in kankercellen die overexpressie van het HER2-eiwit vertonen. De subcutane injectie bevat tevens recombinant humaan hyaluronidase, wat de verspreiding en resorptie bevordert.

Aandachtspunten bij gebruik

Trastuzumab is beschikbaar als concentraat voor infusievloeistof. Toediening vindt in het ziekenhuis plaats. Alleen van Herceptin® is inmiddels ook een product beschikbaar voor subcutane toediening. Deze vorm is geregistreerd voor de indicaties gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom en vroeg HER2-positief mammacarcinoom (augustus 2024). Uit een studie blijkt dat subcutaan Herceptin® vergelijkbaar is in effectiviteit en veiligheidsprofiel bij patiënten met vroeg HER2-positief mammacarcinoom ([artikel](#)). Uit verschillende studies ([artikel](#), [review](#)) blijkt dat patiënten een voorkeur hebben voor de subcutane vorm ten opzichte van de intraveneuze vorm, vanwege de kortere toedieningstijd en minder bijwerkingen tijdens de toediening.

Subcutane toediening

Trastuzumab moet u bewaren bij een temperatuur van 2 - 8°C. Zodra de subcutane formulering van Herceptin® is overgebracht vanuit de injectieflacon naar de spuit is deze fysisch en chemisch stabiel gedurende 28 dagen bij 2 - 8 °C en vervolgens 6 uur bij maximaal 30°C in diffuus daglicht. Aangezien Herceptin® geen enkel antimicrobieel conserveringsmiddel bevat, moet u het geneesmiddel vanuit microbiologisch oogpunt onmiddellijk gebruiken.

Intraveneuze toediening

De chemische en fysische stabiliteit van de intraveneuze formulering van trastuzumab na reconstitutie met **water voor injectie** is aangetoond gedurende 48 uur bij 2 - 8 °C (voor Herwenda®, Herzuma® en Ontruzant is dit gedurende 7 dagen en voor Ogivri® gedurende 10 dagen).

Voor de chemische en fysische stabiliteit van trastuzumab in polyvinylchloride, polyethyleen of polypropyleen **infusiezakken met natriumchloride (0,9%) oplossing** geldt:

- Herceptin®, Herzuma®, Ontruzant® en Trazimera®: gedurende 30 dagen bij 2 - 8°C en 24 uur bij maximaal 30°C.
- Herwenda®: gedurende 33 dagen bij 2 - 8°C, gevolgd door 48 uur bij maximaal 30°C.
- Ogivri®: gedurende 90 dagen bij 2 - 8°C en 24 uur bij maximaal 30°C.
- Kanjinti®: gedurende 30 dagen bij 2 - 8°C, gevolgd door 24 uur bij maximaal 30°C.
- Zercepac®: gedurende 84 dagen bij 2 - 8°C, 7 dagen bij 23 - 27°C en 24 uur bij maximaal 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient u de gereconstitueerde oplossing en de infusieoplossingen onmiddellijk te gebruiken. De producten zijn niet bedoeld om te bewaren na reconstitutie en verdunning, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Herwenda® en Zercepac® zijn onderworpen aan aanvullende monitoring (anno augustus 2024). U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb.

Geregistreerde producten in Nederland (augustus 2024)

Merknaam	Type	Fabrikant/ leverancier	Toedieningsvorm
Herceptin®	Origineel	Roche	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg Injectievloeistof voor s.c.-gebruik, 120 mg/ml - Flacon 600 mg
Herwenda® *	biosimilar	Sandoz	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg
Herzuma®	biosimilar	Celltrion, Mundipharma	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg
Kanjinti® *	biosimilar	Amgen	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg
Ogivri®	biosimilar	Mylan, Biocon	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg
Ontruzant®	biosimilar	Samsung/ MSD	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg
Trazimera®	biosimilar	Pfizer	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg
Zercepac®	biosimilar	Accord Healthcare	Poeder voor concentraat voor i.v. infusievloeistof - Flacon 60 mg - Flacon 150 mg - Flacon 420 mg

*= (nog) niet in de handel in Nederland

Vergelijkende studies van biosimilars met origineel biologisch geneesmiddel

Herzuma®

- Esteva FJ, Baranau YV, Baryash V, et al. Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial. Cancer Chemother Pharmacol 2019;84(4):839-47. ([artikel](#))
- Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol 2017;18(7):917-28. ([abstract](#))

- Stebbing J, Baranau YV, Baryash V, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:631-40. ([artikel](#))
- Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. Six-year survival outcomes for patients with HER2-positive early breast cancer treated with CT-P6 or reference trastuzumab: observational follow-up study of a phase 3 randomised controlled trial. *BioDrugs*. 2023;37(3):433-440. ([artikel](#))

Herwenda®

- Henneberg J, Grohmann-Izay B, Huang CS, et al. A phase III, randomized, multicenter, double-blind study to compare efficacy and safety of EG12014 (EirGenix trastuzumab) with Herceptin® as neoadjuvant treatment in combination with anthracycline/paclitaxel-based systemic therapy in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2022;175 (suppl 1):S60. ([abstract poster session](#))

Kanjinti®

- Kolberg HC, Colleoni M, Demetriou GS, et al. Cardiac safety of the trastuzumab biosimilar ABP 980 in women with HER2-positive early breast cancer in the randomized, double-blind, active-controlled LILAC study. *Drug Saf* 2020;43(3):233-42. ([artikel](#))
- von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;18:30241-9. ([abstract](#))

Ogivri®

- Mengato D, Chiumente M, Messori A. Trastuzumab biosimilar in metastatic breast cancer: Evaluating equivalence with originator using network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(3):160-2. ([abstract](#))
- Rugo HS, Barve A, Waller CF, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:37-47. ([artikel](#))
- Rugo HS, Pennella EJ, Gopalakrishnan U, et al. Final overall survival analysis of the phase 3 HERITAGE study demonstrates equivalence of trastuzumab-dkst to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(2):369-377. ([artikel](#))

Ontruzant®

- Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer* 2018;93:19-27. ([artikel](#))
- Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(10):968-74. ([artikel](#))
- Pivot X, Cortés J, Lüftner D, et al. Cardiac safety and efficacy of SB3 trastuzumab biosimilar for ERBB2-positive early breast cancer: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e235822. ([artikel](#))

- Pivot X, Pegram M, Cortes J, et al. Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2019;120:1-9. ([artikel](#))

Trazimera®

- Chen X, Li C, Ewesuedo R. et al. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:83-92. ([artikel](#))
- Lammers PE, Dank M, Masetti R, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *Br J Cancer* 2018;119(3):266-73. ([artikel](#))
- Li RK, Tokunaga E, Adamchuk H, et al. Long-term safety and effectiveness of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) treatment in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results of a randomized, double-blind study. *BioDrugs*. 2022;36(1):55-69. ([artikel](#))
- Pegram MD, Bondarenko I, Zorzetto MMC, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. *Br J Cancer* 2019;120(2):172-182. ([artikel](#))

Zercepac®

- Xu B, Zhang Q, Sun T, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX02 compared with reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer: a randomized phase III equivalence trial. *BioDrugs* 2021;35:337-50. ([artikel](#))

Overzichtsartikelen

- Barbier L, Declerck P, Simoens S, et al. The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: clinical studies for trastuzumab biosimilars. *Br J Cancer*. 2019;121(3):199-210. ([artikel](#))
- Liu T, Liu D, Jin Y, Dong M. Trastuzumab biosimilars vs trastuzumab originator in the treatment of HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2022;44(6):809-815. ([abstract](#))
- Miller EM, Schwartzberg LS. Biosimilars for breast cancer: a review of HER2-targeted antibodies in the United States. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1. ([artikel](#))
- Triantafyllidi E, Triantafyllidis JK. Systematic review on the use of biosimilars of trastuzumab in HER2+ breast Cancer. *Biomedicines*. 2022 Aug 21;10(8):2045. ([artikel](#))