

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015007732

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Datum 23 maart 2015
Betreft cetuximab (Erbix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom

Onze referentie
2015007732

Geachte mevrouw Schippers,

De initiële beoordeling van cetuximab (Erbix®) bij eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd coloncarcinoom is afgerond. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de beoordeling.

Cetuximab is een specialistisch geneesmiddel dat is geregistreerd voor meerdere indicaties. De indicaties waarvoor de therapeutische waarde is beoordeeld, zijn:
"Cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen
- in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan (bijv. FOLFIRI),
- als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX (o.a. 5-fluorouracil en oxaliplatine)"

Korte beschrijving van het beoordelingsproces

Bij een beoordeling wordt eerst gekeken of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium "de stand van de wetenschap en praktijk" (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria. Bij de beoordeling wordt het Zorginstituut geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR: voor de toetsing van de gegevens over de stand van de wetenschap en praktijk en de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP: voor de toetsing van de maatschappelijke afwegingen).

Bevindingen (zie voor een toelichting de bijlage)

Het Zorginstituut neemt het advies van de WAR over dat op basis van een afweging van gunstige en ongunstige effecten is geconcludeerd voor cetuximab: Bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker is oxaliplatine en 5-FU bevattende chemotherapie (FOLFOX, CAPOX) de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland, maar behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie (FOLFIRI, CAPIRI) wordt ook toegepast. Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen heeft cetuximab:
- in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen.

- in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) is de therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen niet voldoende aangetoond.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2015007732

Mede gezien de argumenten dat de eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met FOLFIRI geassocieerd is met een significant langere algehele overleving (het aangetoonde voordeel in mediane overleving bedroeg 8 maanden) is de conclusie dat er voldoende redenen zijn om cetuximab voor deze indicatie als onderdeel van het pakket te beschouwen.

De kosten van de eerstelijnsbehandeling van cetuximab zijn in de orde van € 26.000 per behandeling. Uit de kostenprognose blijkt dat in 2016 naar schatting € 2,5 tot 12,5 miljoen aan cetuximab zal worden uitgegeven bij de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom. Tegenover deze kosten staan geen besparingen elders of door substitutie omdat cetuximab wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met een combinatie van geneesmiddelen (FOLFIRI) en er geen substitutie plaatsvindt met andere interventies. Cetuximab voldoet aan de pakketcriteria: stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

De ACP heeft in haar vergadering van 30 januari 2015 gesproken over de vraag of zij voldoende waarborgen ziet om cetuximab toegevoegd aan FOLFIRI bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom voornamelijk als onderdeel van het verzekerde pakket te beschouwen.

Afwegingen Zorginstituut

Van de vier pakketcriteria bestaat alleen onduidelijkheid over de kosteneffectiviteit. Ondanks dat er niet voldoende inzicht is gegeven hoe de kosten van cetuximab zich verhouden tot de effecten, heeft het Zorginstituut er van afgezien om in dit geval bij de initiële beoordeling verdere onderbouwing te vragen van de kosteneffectiviteit door de fabrikant. Van grote invloed voor de opvatting van het Zorginstituut is hierbij dat gezien de vaak bescheiden toename in algehele en progressievrije overleving bij nieuwe interventies in de oncologie, deze toename wel als substantieel kan worden beschouwd.

Het Zorginstituut wil om deze reden voor patiënten de toegang tot de combinatie van cetuximab met FOLFIRI bestendigen, in dit geval zonder te wachten op de uitkomsten van een beter onderbouwde kosteneffectiviteitsanalyse bij deze initiële beoordeling. Wel vraagt het Zorginstituut bij de herbeoordeling voldoende inzicht in de kosteneffectiviteit.

De ontwikkelingen volgen

In 2019 zal de bewijslast voor en het gepast gebruik van de middelen die oncologen toepassen bij het gemetastaseerd coloncarcinoom, opnieuw worden gezien. Hierbij zal ook cetuximab vooral getoetst worden op de volgende punten:

- Algehele en progressievrije overleving van patiënten;
- De kwaliteit van leven van de behandelde patiënten (met EQ-5D);
- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De indicatie: welke patiënten in de dagelijkse praktijk met welke middelen worden behandeld, en de behandelgeschiedenis van deze patiënten;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de huidige uitgaven;
- De wijze van toepassen van start/stop criteria;

- De dosering en doseringsfrequentie;
- Zorggebruik, bijwerkingen en kosten van bijwerkingen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

In 2017 zal het Zorginstituut evalueren in hoeverre partijen op weg zijn om in 2019 het Zorginstituut te kunnen voorzien van de gevraagde informatie.

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2015007732

Rol belanghebbende partijen

Belanghebbende partijen kunnen eventueel een eigen dossier indienen betreffende het indicatiegebied van het gemetastaseerde coloncarcinoom. In dat geval zou dat vóór eind 2018 bij het Zorginstituut moeten worden ingediend inclusief een feitelijk kostenbeslag over 2017 van de bij deze indicatie toegepaste middelen.

Partijen worden opgeroepen om tussen nu en 2018 gepast gebruik van zorg in de praktijk in voldoende mate te borgen en te handelen in overeenstemming met de richtlijn, voor zover een duidelijke onderbouwing daarvan beschikbaar is.

Conclusie

Het Zorginstituut trekt, gehoord de adviezen van de WAR en de ACP en de afwegingen rondom de pakketcriteria, de volgende conclusie:

Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen heeft cetuximab:

- in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen.
- in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) is de therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen niet voldoende aangetoond.

Het Zorginstituut wil voor patiënten de toegang tot de combinatie van cetuximab met FOLFIRI bestendigen, in dit geval zonder te wachten op de uitkomsten van een beter onderbouwde kosteneffectiviteitsanalyse bij deze initiële beoordeling. Wel wil het Zorginstituut bij de herbeoordeling voldoende inzicht hebben in de kosteneffectiviteit en vraagt de beroepsgroep om de richtlijn aan te scherpen, zodat de criteria voor de behandeling helder en handhaafbaar zijn.

Hoogachtend,

mw. mr M. van der Veen-Helder
Programmahoofd Pakket

cc:

Nefarma (t.a.v. dr J. Oltvoort)
NVZ (t.a.v. drs. H. Kemna)
NFU (t.a.v. mevr. drs. R. Noest-Poll)
NZa (t.a.v. mevr. drs. M. A.Overgaag-van Hemert)
NVZA (t.a.v. drs. G.B. Drese)
NPCF (t.a.v. mevr. drs. W. Wind)
VWS (t.a.v. dr. M.T.M. Van Raaij)
ZN (t.a.v. mevr. drs. A. Prenger)

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Pakket

Toelichting beoordeling pakketcriteria

Voor een uitleg van de pakketcriteria en het beoordelingsproces verwijzen wij naar "pakketbeheer in de praktijk 3".

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2015007732

Stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

De beoordeling van de farmacotherapeutische waarde van cetuximab heeft geleid tot de volgende conclusie: 'Bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker is oxaliplatine en 5-FU bevattende chemotherapie (FOLFOX, CAPOX) de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland, maar behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie (FOLFIRI, CAPIRI) wordt ook toegepast. Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen heeft cetuximab in de eerstelijnsbehandeling:

- in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen
- in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) geen bewezen therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen'.

De belangrijkste argumenten daarbij zijn:

- Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ongemuteerd (wild type) RAS is behandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie (schema FOLFIRI) versus chemotherapie (FOLFIRI) alleen, geassocieerd met een significant langere algehele overleving. Het aangetoonde voordeel in mediane algehele overleving bedroeg 8 maanden.
- Voor klinische effectiviteit van eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met de meest gebruikelijke eerstelijnschemotherapie op basis van een fluoropyrimidine en oxaliplatine (schema's als CAPOX, FOLFOX), is er beperkt bewijs.

De bijwerkingen van cetuximab in combinatie met chemotherapie zijn ernstiger dan die van chemotherapie alleen en bestaan uit soms ernstige huid- en infusiereacties, diarree en toename in de frequentie van ernstige bijwerkingen van de chemotherapie, die aanleiding geven tot dosisreducties van capecitabine-bevattende chemotherapie.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn alle overwegingen opgenomen die tot deze conclusie leiden. Dit rapport is na advisering door de WAR tot stand gekomen.

Het Zorginstituut komt op basis van bovenstaande argumenten tot de conclusie dat cetuximab in combinatie met FOLFIRI voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk".

Kosteneffectiviteit

Met behulp van een uitkomstenonderzoek kunnen in principe meer gegevens worden verzameld over onder andere utiliteiten en zorggebruik en dit kan de onzekerheid rond de IKER iets verminderen. Het Zorginstituut overweegt dat er sprake is van significante toename in progressievrije overleving. Mede om deze reden heeft het Zorginstituut besloten dat het niet zinvol is om voor cetuximab in deze indicatie een uitkomstenonderzoek te verlangen. De WAR deelt deze mening.

Omdat de inzichten bij de optimale behandeling van het colorectaalcarcinoom nog voortdurend veranderen, vindt Zorginstituut Nederland het aangewezen om aan te sluiten bij de initiatieven om gegevens over het gebruik van bepaalde interventies bij gemetastaseerd coloncarcinoom te verzamelen. Daardoor ontstaat op termijn meer inzicht in de kosteneffectiviteit. Van grote invloed is dat de toename in algehele overleving binnen de oncologie,

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2015007732

Noodzakelijkheid

De ziektelast van lokaal gevorderd of gemetastaseerd coloncarcinoom is aannemelijk (de ziektelast van gemetastaseerde vormen van kanker bedraagt volgens de WHO 0,484) en het is dan ook medisch noodzakelijk om deze aandoening te behandelen. Het betreft geen algemeen gebruikelijke zorg en/of zorg die voorzienbaar is. Ook is er geen reden te veronderstellen dat het verzekerd zijn zal leiden tot overconsumptie van noodzakelijke zorg. Cetuximab wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling en dit kost ongeveer € 26.000 per behandeling extra in vergelijking met chemotherapie alleen. De behandelkosten kunnen daardoor niet door de individuele patiënt gedragen worden. Er is bovendien geen sprake van substitutie, bijvoorbeeld doordat de behandeling in de plaats komt van een interventie waarvan de patiënt de kosten wel zelf kan dragen.

Gezien de ernst van de aandoening, de hoogte van de kosten van de behandeling en de verwachting dat het verzekeren geen onbedoelde negatieve effecten zal hebben is de conclusie dat cetuximab aan het criterium noodzakelijkheid voldoet.

Uitvoerbaarheid

Het Zorginstituut concludeert, op advies van de ACP, dat opname van cetuximab in het pakket haalbaar en houdbaar is. Zij baseert dat op de volgende argumenten. Geschat wordt dat in 2016 € 2,5 tot 12,5 miljoen aan cetuximab zal worden uitgegeven bij de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom. In de bijgevoegde kostenprognose is de onderbouwing van deze bedragen gegeven. Deze kostenprognose is in de WAR besproken. Cetuximab wordt toegevoegd aan chemotherapie. Uit de consultatie kwam naar voren dat onder de beroepsgroep en patiënten draagvlak is voor de behandeling met cetuximab. Dit product is al een aantal jaren op de markt en zal als onderdeel van het verzekerde pakket niet tot organisatorische aanpassingen bij zorgaanbieders hoeven te leiden. De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft cetuximab geplaatst op de 'stofnamen en indicatielijst add-on geneesmiddelen' (add-on lijst) van de beleidsregel 'Prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg'. Op deze wijze is de declareerbaarheid van het product gewaarborgd. Samengevat zullen de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen.

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie 'eerste- en tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie en wild-type KRAS'

Geneesmiddelen. Cetuximab, oplossing voor infusie 2 mg/ml en 5 mg/ml

Geregistreerde indicatie. Cetuximab is onder andere geïndiceerd voor “de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen in combinatie met chemotherapie”. Cetuximab is daarnaast geregistreerd voor tweede- en laterelijnsstoepassing bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom en voor behandeling van hoofd-halskanker.

Dosering. 400 mg cetuximab/m² eenmalig, gevolgd door 250 mg/m² eenmaal per week

Werkingsmechanisme. Cetuximab, een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam, bindt specifiek aan de EGFR, remt de werking daarvan en stimuleert de antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Toevoeging van cetuximab aan eerstelijnsbehandeling met FOLFIRI ging in een vervolgstudie met de patiënten van het open-label fase III onderzoek CRYSTAL, na retrospectieve typering van de KRAS-status, binnen de groep met wild type KRAS gepaard met een significante verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur van respectievelijk 3,5 en 1,5 maanden. De behandeling met FOLFIRI is in Nederland echter gereserveerd voor uitzonderingssituaties. In het COIN onderzoek werd geen significant verschil in algehele en progressievrije overleving gezien bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met standaard chemotherapie (CAPOX of FOLFOX) ten opzichte van alleen chemotherapie. De toevoeging van cetuximab aan chemotherapie leidde tot een significante afname in dosisintensiteit van de gebruikte chemotherapie. Er was in het EPIC onderzoek onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van cetuximab in combinatie met chemotherapie als tweedelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen van cetuximab bestaan uit soms ernstige huid- en infusiereacties, diarree en toename in de frequentie van ernstige bijwerkingen van de chemotherapie, die aanleiding geven tot dosisreducties van de chemotherapie.

Ervaring. De ervaring met cetuximab is voldoende. De ervaring met schema's als CAPOX en FOLFOX is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid wordt beperkt door de bijwerkingen van cetuximab in combinatie met chemotherapie. Cetuximab moet niet gegeven worden in combinatie met bevacizumab.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met chemotherapie is ongeveer gelijk aan dat van chemotherapie.

Eindconclusie. Cetuximab, toegevoegd aan standaard eerstelijns chemotherapie (schema's CAPOX, FOLFOX) heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

Cetuximab toegevoegd aan tweedelijns chemotherapie heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen, op basis van onvoldoende gegevens.

1. Aandoening

Symptomen. Klachten die passen bij colorectaal carcinoom zijn bloedverlies per anum, ijzerebreksanemie, veranderd defecatiepatroon met alarmsymptomen, en een palpabele verdachte afwijking. Diagnostische technieken zijn endoscopie, colon röntgenfoto met bariumcontrast, computer tomografie-(CT-)scan, 'magnetic resonance imaging' (MRI) en positron emissie tomografie-CT (PET-CT).^{1,2}

Ontstaanswijze. Colorectale adenomen worden algemeen als voorlopers van colorectaal carcinoom worden beschouwd. Het dieet is de belangrijkste etiologische factor, gevolgd door roken. Andere risicoverhogende factoren zijn o.a. inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) en een voorgeschiedenis van een eerdere maligniteit. Chronisch gebruik van aspirine en postmenopauzale blootstelling aan oestrogenen en progesteron kunnen het risico op colorectaal carcinoom verlagen. Bij 5-10% van de gevallen speelt erfelijkheid een rol.

Prevalentie/incidentie. Colorectaal carcinoom wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 11.000 patiënten vastgesteld. Bij ongeveer 20% van hen is de ziekte al gemetastaseerd. Het geschatte aantal patiënten ligt rond de 40.000. Jaarlijks komen daarvan ongeveer 5.000 te overlijden. Door de vergrijzing neemt het aantal nieuwe ziektegevallen toe. Bij mannen staat colorectaal carcinoom, qua incidentie, op de derde plaats na prostaat- en longkanker. Bij vrouwen staat het op de tweede plaats, na borstkanker.^{1,3} De mediane leeftijd van patiënten met colonkanker bij diagnose is 72 jaar, terwijl <10% van de patiënten in trials ouder is dan 70.

Prognose. De TNM-stadiëring (vijfde editie in Nederland gebruikelijk) geeft de belangrijkste informatie over de prognose.⁴ Bij stadium I-II is er sprake van een lokaal proces zonder uitzaaïngen in regionale lymfklieren. Bij stadium III zijn er lymfklier uitzaaïngen en in stadium IV is er sprake van metastasen. Bij stadium IV colorectaalcarcinoom bedroeg in de jaren 1990-1997 de 5-jaarsoverleving ongeveer 9%. Mogelijk onder invloed van verbeterde behandeling (o.a. chemotherapie en leverresectie) nam de 5-jaarsoverleving toe tot ongeveer 19% in de periode 2001-2003.⁵

KRAS-mutaties. Bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (mCRC) varieert de incidentie van KRAS-mutaties van 30 tot 50%.⁶ Een aantal studies heeft laten zien dat een gemuteerd KRAS-gen is geassocieerd met het ontbreken van respons op remmers van de epidermale groeifactor receptor (EGFR).⁶⁻⁸ De verklaring hiervoor ligt in het feit dat bij een gemuteerd KRAS-gen stimulatie via de EGFR niet nodig is voor activering van de RAS/RAF/MAPK kinase pathways, en EGFR-remmers geen effect zullen hebben.

Behandeling. De behandeling van het gemetastaseerde colorectaalcarcinoom is gebaseerd op eventuele chirurgische resectie (mede afhankelijk van de aan- of afwezigheid van extrahepatische metastasen), chemotherapie en behandeling met zg. angiogeneseremmers. De angiogeneseremmers bevacizumab, cetuximab en panitumumab zijn antilichamen gericht tegen de vasculaire epitheliale groeifactor VEGF (bevacizumab) dan wel de EGFR (cetuximab, panitumumab). Bij behandeling met panitumumab of cetuximab is volgens de geregistreerde indicatie bewijs van de wild type KRAS status van het tumorweefsel vereist, bij bevacizumab is dit niet vereist. Gelijktijdige toevoeging van antilichamen tegen EGFR en VEGF of van een combinatie van anti-EGFR-antilichamen aan chemotherapie leidt niet tot een beter behandelresultaat. In fase III onderzoeken leidde combinatietherapie met cetuximab, bevacizumab en chemotherapie⁹ evenals combinatietherapie met cetuximab, panitumumab en chemotherapie¹⁰ bij een deel van de patiënten zelfs tot toegenomen toxiciteit en verslechtering van de progressievrije overleving ten opzichte van chemotherapie.

Eerstelijnsbehandeling.^{1,2,11-14} De algemeen geaccepteerde standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland is gebaseerd op een fluoropyrimidine (intraveneus 5-fluorouracil in combinatie met leucovorine ofwel folinezuur of oraal capecitabine), waaraan oxaliplatine is toegevoegd (schema CAPOX of eventueel FOLFOX). In plaats van oxaliplatine wordt soms irinotecan toegepast (FOLFIRI, CAPIRI). In de VIKC richtlijn uit 2008 wordt nog gesteld: 'Er is geen voorkeur voor oxaliplatin of irinotecan als eerstelijnsbehandeling in combinatietherapie. Indien gekozen wordt voor

combinatietherapie irinotecan plus 5FU dient 5FU als continue infusie en niet als bolus infusie te worden toegediend daar dit laatste aanleiding geeft tot meer ernstige bijwerkingen.' In de beroepsgroep wordt deze richtlijn echter als verouderd beschouwd. Een geactualiseerde versie van de VIKC richtlijn wordt in 2013 verwacht. Eerstelijnsbehandeling met CAPIRI was geassocieerd met een hoge incidentie (27%) van graad 3-4 diarree in het CAIRO onderzoek. In lopende onderzoeken en ook in de CAIRO-onderzoeken was standaardtherapie met CAPOX de controle-arm. Op basis van de huidige stand van onderzoek wordt in de dagelijkse praktijk de eerstelijnsbehandeling met FOLFIRI gereserveerd voor uitzonderingssituaties, bijvoorbeeld bij een contra-indicatie voor behandeling met oxaliplatine, zoals neuropathie. Echter ook in die situaties zijn er alternatieve behandelingsmogelijkheden, zoals triplet chemotherapie (5-FU, irinotecan en oxaliplatine).¹⁴ Tot circa 2005 was enkelvoudige chemotherapie op basis van bolus 5-fluorouracil en leucovorine (5-FU/LV) gebruikelijk. Met capecitabine is ten opzichte van 5-fluorouracil/leucovorine (5-FU/LV) een significant betere tumorrespons en vergelijkbare overleving aangetoond.¹⁵ Bij patiënten die oxaliplatine- of irinotecan-bevattende chemotherapie niet verdragen zijn gebruikelijke alternatieven 5-FU/LV en uracil in combinatie met tegafur en leucovorine (UFT/LV). Ook capecitabine monotherapie (met leucovorine) wordt toegepast. Bij de keuze tussen deze schema's spelen de bijwerkingen een rol: oxaliplatine geeft onder meer neurotoxische bijwerkingen en irinotecan onder meer diarree. Er bestaat in de praktijk een voorkeur voor oraal capecitabine (o.a. CAPOX en CAPIRI schema), gezien het minder frequent optreden van bijwerkingen ten opzichte van intraveneus 5-FU-bevattende schema's.¹⁶ Dit zou ertoe kunnen bijdragen dat in de praktijk betere overlevingsresultaten met capecitabine-bevattende schema's worden bereikt, maar bewezen is dit niet.^{1,2} Voorts maakt het uit in welke combinatie het capecitabine dan wel 5-FU wordt toegepast. Met capecitabine in combinatie met irinotecan zijn juist meer ernstige bijwerkingen gezien dan met 5-FU in combinatie met irinotecan.¹⁷

Met toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns chemotherapie is een toename in de algehele en progressievrije overleving (schema IFL) of alleen progressievrije overleving (schema 5-FU/LV) aangetoond.^{18,19} Het voordeel van bevacizumab, toegevoegd aan de meer gebruikelijke schema's CAPOX en FOLFOX, bleek later beperkt tot een 1,4 maanden langere progressievrije overleving, terwijl trombo-embolische complicaties en hypertensie frequenter voorkwamen in de behandelarm met bevacizumab.²⁰ De beroepsgroep acht deze resultaten teleurstellend in vergelijking tot vorige studies. De beroepsgroep ziet niettemin een mogelijke plaats voor toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie als de behandeling kan worden voortgezet tot progressie of onacceptabele toxiciteit.²¹ De mate van het effect is afhankelijk van het chemotherapieregime.¹³ De effectiviteit van bevacizumab op harde eindpunten is alleen aangetoond in combinatie met irinotecan-bevattende chemotherapie en niet in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie.^{18,20,22} Veel patiënten worden in de eerste lijn behandeld met chemotherapie zonder bevacizumab, bijvoorbeeld vanwege een contra-indicatie.

Tweedelijnsbehandeling.¹¹⁻¹³ De keuze voor het tweedelijns chemotherapieschema is mede afhankelijk van welke chemotherapie de patiënt had ondergaan als eerstelijnsbehandeling. Bij patiënten die in de eerste lijn behandeld waren met op oxaliplatine gebaseerde chemotherapie (CAPOX, FOLFOX) is tweedelijnsbehandeling met irinotecan of een daarop gebaseerd schema (CAPIRI, FOLFIRI) aangewezen.

Met panitumumab in combinatie met chemotherapie is in open-label gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS een beperkte winst in progressievrije overleving beschreven van 1,6 maanden bij eerstelijns-toepassing en 1,9 maanden bij tweedelijns-toepassing. Er was geen effect op algehele overleving of kwaliteit van leven, wel aanzienlijke toxiciteit. De beroepsgroep (Commissie BOM) ziet gezien deze resultaten geen plaats voor panitumumab bij de eerste- of tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Derde- en laterelijnsbehandeling. Cetuximab en panitumumab als monotherapie zijn therapeutische opties na falen van genoemde therapieën.^{7,21,23}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

De eerstelijnsbehandelingen waarmee cetuximab-bevattende schema's vergeleken dienen te worden, zijn CAPOX en FOLFOX, waarbij deze schema's eventueel kunnen worden aangevuld met

bevacizumab. Behandelingen gebaseerd op irinotecan, zoals FOLFIRI, zijn slechts in uitzonderingssituaties gebruikelijk. Bij patiënten die in de eerste lijn behandeld waren met op oxaliplatine gebaseerde chemotherapie (CAPOX, FOLFOX) is tweedelijnsbehandeling met irinotecan monotherapie of eventueel een op irinotecan gebaseerd schema (CAPIRI, FOLFIRI) aangewezen. Behandeling met cetuximab-bevattende schema's dient met deze tweedelijns combinatiechemotherapie te worden vergeleken.

Gezien de geregistreerde indicatie zijn de onderzoeksresultaten binnen de groep met wild-type KRAS van belang. Het is inmiddels duidelijk geworden dat de aanwezigheid van EGFR-expressie bij immunohistochemische bepaling van het tumorweefsel minder van prognostisch belang is, ondanks dat dit deel uitmaakt van de geregistreerde indicatie.²⁴

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 1 september 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: cetuximab, Erbitux, metastatic, colorectal carcinoma, colorectal cancer, colon cancer, KRAS, Kirsten Rat Sarcoma. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in eerdere beoordelingen aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en publicatiejaar [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-up-duur	uitkomst-maten	Kans op bias, toelichting
		aantal	kenmerken				
eerstelijnsbehandeling							
Van Cutsem 2009 ²⁵	open-label gerandomiseerd fase III 'CRYSTAL' (B)	1.198*	onbehandelde mCRC, niet resectabele metastasen	cetuximab+ FOLFIRI vs. FOLFIRI**	tot progressie/ onacceptabele toxiciteit (6 maanden)	PFS, OS, ORR	KRAS bekend bij 45%
Van Cutsem 2011 ²⁶	update overleving en KRAS-status (C)	1.198*	onbehandelde mCRC, niet resectabele metastasen	cetuximab+ FOLFIRI vs. FOLFIRI**	voortgezette follow-up na progressie	OS	KRAS bekend bij 89%,+ post-studie chemotherapie bij 64-69% van de patiënten
Maughan 2011 ²⁷ , Adams 2008/2009 ^{28,29}	open-label gerandomiseerd fase III (Medical Research Council COIN) (B)	2.445 (vergelijkend cetuximab +CT vs. CT: n=1.630)	onbehandelde mCRC	CAPOX# of FOLFOX§ (arm A) vs. cetuximab+ CAPOX of cetuximab+ FOLFOX (arm B#§‡) vs. intermitterende CT (CAPOX of FOLFOX) (arm C)	mediaan 21 maanden (controle-groep) en 23 maanden (cetuximab groep)	PFS, OS, bijwerkingen	bij 1.316 (81% van de 1.630 patiënten in de cetuximab+CT en CT armen) KRAS bekend
Moosmann 2011 ³⁰	open-label gerandomiseerd fase II 'AIO KRK-0104' (B)	177	onbehandelde mCRC	cetuximab+ CAPIRI vs. cetuximab+ CAPOX‡‡	tot progressie/ onacceptabele toxiciteit	RR, PFS, OS	KRAS status bekend bij 144 (81,4%) patiënten
Tweedelijnsbehandeling							
Sobrero 2008 ³¹	open gerandomiseerd fase III 'EPIC' (B)	1.298	mCRC, eerder met fluoropyrimidine/oxaliplatine behandeld	cetuximab + irinotecan vs irinotecan	tot ziekte-progressie/ onacceptabele toxiciteit; dan 3 maanden follow-up	OS (primair), PFS en ORR (secundair), EORTC-QLQ-C30	KRAS status achteraf bepaald

mCRC: gemetastaseerd colorectaal carcinoom. OS: overall survival. PFS: progression free survival. (O)RR: (objective) response rate (tumorrespons). KRAS: Kirsten Rat Sarcoma oncogene homologue. CT: chemotherapie. BSC: beste ondersteunende zorg

* intention-to-treat populatie.

** cetuximab eerste infuus 400 mg/m² i.v. gedurende 120 min. gevolgd door wekelijks 250 mg/m² i.v. gedurende 60 min, FOLFIRI wekelijks schema: irinotecan 180 mg/m² i.v. gedurende 30-90 min., leucovorine (folinezuur) 400 mg/m² (racemisch) of 200 mg/m² (L-vorm), fluorouracil 400 mg/m² als i.v. bolus gevolgd door 2.400 mg/m² als continue infusie gedurende 46 uur.

#CAPOX: capecitabine 1.000 mg/m² oraal 2x per dag op dag 1-14 (met dosisreductie naar 850 mg/m² in verband met bijwerkingen, nadat 1.775 (73%) patiënten waren gerandomiseerd), gevolgd door een week rust, plus oxaliplatine 130 mg/m² als i.v. infusie gedurende 120 minuten op dag 1

§ mFOLFOX4: leucovorine 175 mg/m² (L-vorm) of 350 mg/m² (racemisch) i.v. gedurende 2 uur plus oxaliplatine 85 mg/m² i.v. infusie gedurende 2 uur plus fluorouracil 400 mg/min als i.v. bolus gevolgd door fluorouracil 2400 mg/min als continue i.v. infusie gedurende 46 uur, elke 2 weken

‡ Maughan 2011 'COIN' studie: dosering cetuximab als in de CRYSTAL studie

‡ Douillard 2010 'PRIME' studie: FOLFOX: oxaliplatine 85 mg/m² i.v. infusie gedurende 120 min., leucovorine (folinezuur) 200 mg/m² i.v. infusie gedurende 120 min., fluorouracil 400 mg/m² (2-4 min. als i.v. bolus) gevolgd door 600 mg/m² als continue infusie gedurende 22 uur.

‡‡ Moosmann 2011: CAPIRI: capecitabine 800 mg/m² oraal 2x per dag op dag 1-14, gevolgd door een week rust, plus irinotecan 200 mg/m² 2x per dag als i.v. infusie gedurende 30-minuten op dag 1.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen, toelichting</i>
CHMP/EMA ³² , Tveit ³³	resultaten voor de KRAS-evalueerbare en non-evalueerbare populaties ontbreken, data m.b.t. dosisintensiteit, veiligheid en tweedelijns behandelingen ontbreken. summiere beschrijving in het EPAR. Gegevens ter onderbouwing van een variatie in de registratie van cetuximab al dan niet in combinatie van cetuximab met een continu of intermitterend schema op basis van fluorouracil en oxaliplatine (NORDIC VII onderzoek). Effecten van cetuximab op OS en PFS binnen de groep met wild-type KRAS waren niet significant.
Folprecht 2010 ³⁴	fase II studie (bewijsklasse B), FOLFOX+cetuximab versus FOLFIRI(n+=cetuximab 'CELIM'
Ocvirk 2010 ³⁵	fase II studie (bewijsklasse B), FOLFOX+cetuximab (n=74) versus FOLFIRI (n=77), KRAS status achteraf bepaald (n=117) 'CECOG'
Bokemeyer 2009 ³⁶ , Bokemeyer 2011 ³⁷	fase II studie (bewijsklasse B) 'OPUS', cetuximab+FOLFOX vs. FOLFOX bij patiënten met onbehandelde mCRC (n=338), KRAS status achteraf bepaald (n=179)
Boccia 2010 ³⁸	fase II studie, niet-vergelijkend, FOLFOX6+cetuximab (n=82), KRAS status onbekend
Tappenden 2007 ³⁹	HTA-analyse, voornamelijk gebaseerd op fase II onderzoeken en zonder de meest recente onderzoeken

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR cetuximab (2006-2012) ⁴⁰	EMA, Londen
SPC cetuximab (2012) ²⁴	EMA, Londen
Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie 2.0 ¹	Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra; CBO
Rectumcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 2.1 ²	Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra; CBO
ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. ¹⁴	European Society for Medical Oncology ESMO
NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. Version 3.2013 ⁴¹	National Comprehensive Cancer Network NCCN
NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. Version 4.2013 ⁴²	National Comprehensive Cancer Network NCCN
ASCO richtlijn over gebruik van moleculaire diagnostiek bij colorectale kanker [ref]	American Society of Clinical Oncology
Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies ⁴³	Loupakis et al., 2012. Overzichtsartikel met meta-analyse
Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis.	Vale et al., 2012. Overzichtsartikel met meta-analyse

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cetuximab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie is gedefinieerd volgens de zg. RECIST criteria en de tumorrespons (Complete Respons, Partiële Respons en Stabiele Ziekte),

eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria.^{44,45} Voor de generieke kwaliteit van leven ofwel 'patient reported outcomes' zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EuroQOL-5-dimensies Health State Index (EQ-5D HSI). Hierin wordt de gezondheid beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelf-zorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar als de EORTC-QLQ C30 en de FACT.

Evidentie. Eerstelijnsbehandeling. Er zijn twee grote fase III onderzoeken verricht waarin al dan niet cetuximab is toegevoegd aan gangbare eerstelijns chemotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS.

CRYSTAL studie. In het open-label gerandomiseerde fase III onderzoek EMR 62 202-013 ('CRYSTAL': 'Cetuximab combined with IRinotecan in first-line therapy for metaStatic colorectAL cancer') werden 1.198 patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, redelijk-goede conditie: ECOG PS 0-2, adequate hematologische, lever- en nierfunctie) geïncludeerd met EGFR-positieve gemetastaseerd colorectaal carcinoom (zie tabel 1).^{25,26} Niet-resecteerbare metastasen was een inclusiecriteria (bij 21% uitsluitend in de lever). Patiënten werden gerandomiseerd naar cetuximab in combinatie met FOLFIRI (n=599) en of FOLFIRI alleen (n=599). De primaire uitkomstmaat PFS werd vastgesteld door CT- of MRI-diagnostiek elke 8 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of het optreden van onacceptabele toxiciteit waarna de follow-up nog 3 maanden doorging. De mediane behandelduur was 6 maanden. Zeven patiënten waren 'lost-to-follow-up'. Een eerste analyse was gebaseerd op 540 patiënten (45% van de ITT populatie) van wie de KRAS status bekend was.²⁵ In tweede instantie is het KRAS-gen retrospectief getypeerd bij uiteindelijk 1.063 (89%) patiënten.²⁶ De 'baseline' karakteristieken van de groep bij wie de KRAS status bekend was kwamen overeen met die van de totale groep. Van de getypeerde patiënten hadden 666 patiënten een wild-type KRAS (van wie 316, ofwel 47% in de cetuximab+FOLFIRI-arm). In de bijgewerkte analyse, bij een nieuwe 'cut-off' datum 31 mei 2009, werd de algehele overlevingsduur (OS) berekend na een mediane follow-upduur van resp. 46,8 (cetuximab+FOLFIRI-arm) en 46,2 maanden (FOLFIRI-arm). Post-studie chemotherapie (na ziekteprogressie) werd gegeven aan 65,9% van de patiënten in de cetuximab+FOLFIRI-arm en 70,1% in de FOLFIRI-arm, waarbij een anti-EGFR behandeling werd toegevoegd bij resp. 11,0% en 29,7%.

MRC COIN studie. In het MRC COIN onderzoek (Medical Research Council 'COntinuous or INtermittent') zijn 2.445 patiënten gerandomiseerd naar drie behandelarmen: chemotherapie op basis van een fluoropyrimidine en oxaliplatine (CAPOX of FOLFOX, naar keuze van de behandelaar) in een continue schema (arm A), cetuximab in combinatie met continue CAPOX of cetuximab in combinatie met continue FOLFOX (arm B), en intermitterend CAPOX of intermitterend FOLFOX (arm C). De resultaten met de intermitterende schema's (arm C) blijven hier buiten beschouwing. Behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit of keuze van de patiënt, waarbij de mogelijkheid werd gegeven om één of meer middelen te staken en de resterende middelen uit het combinatieregime te continueren. Het primaire eindpunt was algehele overleving (OS) binnen de groep met wild type KRAS.

In tabel 4 worden de resultaten weergegeven van de onderzoeken CRYSTAL en MRC COIN voor de groep met wild-type KRAS. Binnen de groep met gemuteerd KRAS werden geen significante verschillen gevonden. In het CRYSTAL onderzoek, binnen de groep met wild-type KRAS, hadden zich in de arm met cetuximab+FOLFIRI versus FOLFIRI alleen, 242 resp. 288 overlijdens voorgedaan. De mediane OS was significant verlengd met 3,5 maanden en de PFS met 1,5 maanden in de cetuximab+FOLFIRI arm ten opzichte van de FOLFIRI-arm. Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven zijn niet gerapporteerd.

In het MRC COIN onderzoek is geen significant verschil in OS en geen significant verschil in PFS gevonden tussen de behandelarmen met en zonder cetuximab in combinatie met continue chemotherapie. Ook werd geen significant verschil in tumorrespons (objective response rate) gevonden tussen de groepen.

Tabel 4. Gunstige effecten van eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met niet-gemuteerd (wild type) KRAS, met cetuximab in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie, na 46-47 maanden follow-up (EMR 62 202-013 'CRYSTAL'-onderzoek)^{24,26} en na 21-23 maanden follow-up (MRC COIN onderzoek)^{27,28}

	CRYSTAL		COIN	
	<i>cetuximab+FOLFIRI</i> <i>n =316</i>	<i>FOLFIRI</i> <i>n =350</i>	<i>cetuximab+CAPOX,</i> <i>cetuximab+FOLFOX</i> <i>n=362*</i>	<i>CAPOX,</i> <i>FOLFOX</i> <i>n=367**</i>
overleden patiënten, n (%)			253 (70)†	249 (68)‡
OS, mediaan in maanden	23,5	20,0	17,0	17,9
[95% B.I.] (interkwartiel-range)	[21,2-26,3]	[17,4-21,7]	(9,4 - 30,1)	(10,3 - 29,2)
hazard ratio [95% BI], p	0,80 # [0,67-0,95], p=0,009#		1,04 [0,87-1,23], p=0,67	
PFS, mediaan in maanden	9,9	8,4	8,6	8,6
[95% B.I.] (interkwartiel-range)	[9,0-11,3]	[7,4-9,2]	(5,1 - 13,8)	(5,0 -12,5)
hazard ratio [95% BI], p	0,70 [0,56-0,87], p=0,0012		0,96 [0,82 - 1,12], p=0,60	
ORR, in %	57,3	39,7	64	57
odds ratio [95% BI], p	2,07 [1,51-2,83], p<0,0001		1,35 [1,00 - 1,82], p=0,49	

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homologue (mutaties in codon 12 en 13 werden bepaald). FOLFIRI: gemodificeerd behandelingschema met foliumzuur, 5-fluorouracil en irinotecan, dosering: zie tabel 1. PFS: progression free survival. OS: overall survival. ORR: objective response rate (tumorrespons)⁴⁴ Hazard ratio, gebaseerd op Kaplan-Meier curves en log-rank test gestratificeerd voor ECOG- Performance score (algemene conditie) bij alle patiënten met ten minste één dosis van de studiemedicatie en binnen de achteraf vastgestelde subgroep met niet-gemuteerd (wild type) KRAS. [95% BI]: [95% betrouwbaarheidsinterval].

* 5 patiënten niet gestart met therapie

** 9 patiënten niet gestart met therapie

† van wie 230 aan colorectale kanker en 3 behandeling-gerelateerd

‡ van wie 229 aan colorectale kanker en 5 behandeling-gerelateerd

In de primaire analyse werd geen significant effect op de algehele overleving en een significant effect op de progressievrije overleving gezien (OS: hazard ratio 0,93[0,81-1,07], p=0,31; PFS: hazard ratio 0,85 [0,72-0,99], p=0,048).²⁵

De toevoeging van cetuximab aan chemotherapie leidde tot een significante afname in dosisintensiteit van de gebruikte chemotherapie gedurende de eerste 24 weken (voor FOLFOX met versus zonder cetuximab: 73% [interkwartiel-range 66-82] versus 78% [70-87], p=0,031; voor CAPOX met versus zonder cetuximab: 79%[67-88] vs. 85%[74-92], p=0,0021). De reductie in dosisintensiteit betrof vooral het intraveneus fluorouracil bij patiënten die behandeld werden met FOLFOX al dan niet in combinatie met cetuximab (p=0,02).

In verband met het optreden van bijwerkingen werd een protocol-amendement doorgevoerd waarbij de dosis capecitabine in het CAPOX schema werd gereduceerd van 1000 mg/m² naar 850 mg/m² oraal tweemaal per dag. Dit gebeurde nadat 1.775 patiënten (73%) waren gerandomiseerd. Na dit protocol-amendement verdwenen de verschillen in dosisintensiteit bij behandeling met cetuximab+CAPOX versus CAPOX alleen.

In een 'exploratieve predictieve factoranalyse' (subgroepanalyse die niet vooraf was gespecificeerd) binnen het MRC COIN onderzoek zijn significante effecten van cetuximab op de PFS beschreven in subgroepen van de groep met wild type KRAS. Dit betrof patiënten met metastasen op 0-1 lokalisaties, patiënten met uitsluitend levermetastasen en patiënten die chemotherapie op basis van intraveneus fluorouracil (en niet oraal capecitabine) kreeg.

Tweedelijnsbehandeling

In het open-label gerandomiseerde onderzoek EPIC CA225006 is bij 1,298 eerder met een fluoropyrimidine (fluorouracil, capecitabine of tegafur) en oxaliplatine behandelde patiënten het effect van cetuximab (standaarddosis) in combinatie met irinotecan (300-350 mg/m²; intraveneus;

1 x per 3 weken na cetuximab) vergeleken met alleen irinotecan.^{31,46} Bij progressie werd 47% van de met irinotecan behandelde patiënten alsnog met cetuximab behandeld, van wie ongeveer 85% in combinatie met irinotecan. Bij een klein deel van de patiënten kon achteraf de KRAS status worden bepaald. Wild type KRAS werd vastgesteld bij 97 patiënten in de behandelarm met cetuximab+irinotecan en bij 95 patiënten in de behandelarm met irinotecan. Binnen de groep met wild type KRAS verschilde de algehele en progressievrije overleving niet significant voor patiënten in de behandelarm met cetuximab+irinotecan versus irinotecan (mediane OS[95% betrouwbaarheidsinterval] 10,9[7,8-13,2] versus 11,6[9,5-18,6, hazard ratio 1,29[0,89-1,85], mediane PFS 4,0[2,8-5,4] versus 2,8[2,4-3,3], hazard ratio 0,77[0,57-1,04]).

Discussie. Eerste lijn. In één open label gerandomiseerd fase III onderzoek, het MRC COIN onderzoek is eerstelijnstoepassing van cetuximab in combinatie met standaard chemotherapie (CAPOX, FOLFOX) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en wild-type KRAS onderzocht. In een tweede onderzoek, de open label gerandomiseerde fase III studie CRYSTAL, is cetuximab, toegevoegd aan het minder gebruikelijke schema FOLFIRI onderzocht ten opzichte van FOLFIRI. In het eerste onderzoek, MRC COIN, is geen significant verschil in algehele overleving, progressievrije overleving en tumorrespons gevonden. In verband met bijwerkingen moest met cetuximab significant vaker de dosis van de chemotherapie worden aangepast dan zonder cetuximab. Dit betrof zowel chemotherapie op basis van capecitabine als op basis van fluorouracil. Het is hierdoor mogelijk dat toevoegen van cetuximab aan CAPOX of FOLFOX in de praktijk de effectiviteit van de chemotherapie vermindert. In het CRYSTAL onderzoek is een significant verschil van 3,5 maanden in mediane algehele overlevingsduur gevonden met cetuximab plus FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI alleen (hazard ratio 0,80). Ook de progressievrije overlevingsduur PFS en de tumorrespons ORR waren significant verschillend. Gegevens over de kwaliteit van leven bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab ontbreken in beide fase III studies of zijn niet gerapporteerd.

Overzichtsartikelen met meta-analysen van gerandomiseerde fase II en III onderzoeken met o.a. cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom laten op consistente wijze zien dat er bij eerstelijnstoepassing van cetuximab in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie géén bewijs is voor een significant effect op de algehele overleving.^{43,47} Er zijn alleen significante effecten op de progressievrije overleving in fase II onderzoek gevonden. Een significant effect op de algehele overleving is, bij eerstelijnstoepassing, uitsluitend gerapporteerd in combinatie met FOLFIRI in het CRYSTAL onderzoek.^{43,47}

Het MRC COIN-onderzoek was opgezet in de fase na de registratie van cetuximab in een populatie die de klinische praktijk zo goed mogelijk benadert. Doel van het COIN onderzoek was onder andere om de vraag te beantwoorden of het toevoegen van cetuximab aan standaard chemotherapie patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker kan helpen door een toename van de levensverwachting. Daarnaast werd in het COIN onderzoek de mogelijke waarde van continue dan wel intermitterende chemotherapie onderzocht, maar deze vraagstelling valt buiten het bestek van dit rapport. Het COIN onderzoek liet zien dat het toevoegen van cetuximab aan de oxaliplatine-bevattende chemotherapie-regimes CAPOX en FOLFOX niet is geassocieerd met verlenging van de algehele en progressievrije overleving.

In het CRYSTAL onderzoek is in de primaire analyse bij 29,7 maanden follow-up geen overlevingsvoordeel waargenomen.²⁵ In een bijgewerkte analyse op post-progressie gegevens is alsnog een overlevingsvoordeel gevonden (follow-up 47 maanden) binnen de groep bij wie achteraf wild-type KRAS is vastgesteld. In deze bijgewerkte analyse had een substantieel deel van de onderzochte patiënten ziekteprogressie doorgemaakt, waarvoor bij een aanzienlijk (64-69%) deel post-progressie chemotherapeutische behandeling is gegeven. Dit heeft mogelijk geleid tot enige mate van confounding van het waargenomen effect op de overleving. Het aantal patiënten met post-progressie behandeling was wat groter in de FOLFIRI-arm (70% chemotherapie, 11% anti-EGFR) dan in de cetuximab+FOLFIRI arm (66%, 30% anti-EGFR) wat op zichzelf pleit tegen sterke confounding van het gevonden verschil in overleving ten gunste van de behandelarm met cetuximab. Echter, details over de soort, duur en dosis van de post-progressie interventies en hoe deze verdeeld waren over de behandelarmen ontbreken in het artikel. De uiteindelijke richting en de omvang van deze vorm van confounding op de overleving blijft hierdoor onduidelijk. Door het gebrek aan gegevens over de kwaliteit van leven is het lastig te interpreteren welke waarde de mogelijke levensverlenging voor patiënten die behandeld worden met cetuximab biedt. Gerandomiseerd onderzoek is de 'gouden standaard' voor het onderbouwen van effectiviteit van nieuwe

genesmiddelen. Aan klinisch onderzoek zijn echter algemene beperkingen verbonden, zoals het feit dat alleen patiënten met redelijke of goede algemene conditie zijn onderzocht. Of het overlevingsvoordeel zoals dat in de CRYSTAL trial is gezien, in de praktijk behaald wordt, is daarom altijd enigszins onzeker. Ondanks deze opmerkingen over de representativiteit en methodologische robuustheid van het CRYSTAL onderzoek en de waarde van de uitkomsten ervan voor de klinische praktijk, is het gevonden overlevingsvoordeel een concrete positieve bevinding die effectiviteit van cetuximab in combinatie met FOLFIRI ondersteunt. Met het toenemend gebruik van oxaliplatine in de adjuvante setting valt een toenemend gebruik van irinotecan-bevattende schema's in de eerste lijn waar te nemen, met name bij patiënten die adjuvant met oxaliplatine zijn behandeld. Dit maakt eventuele toevoeging van cetuximab aan irinotecan-bevattende schema's zoals FOLFIRI mogelijk relevant. Niettemin is irinotecan en met name het schema FOLFIRI in de dagelijkse praktijk in Nederland bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom gereserveerd voor uitzonderingssituaties, zoals bij een bestaande contra-indicatie voor oxaliplatine. Ook in dergelijke situaties zijn er alternatieve behandelingsmogelijkheden, zoals drievoudige combinatiebehandeling met chemotherapie ('triplet'). De relevantie van het mogelijke overlevingsvoordeel met cetuximab in combinatie met FOLFIRI is daarom uiterst beperkt.

Een voor de hand liggende verklaring voor de conflicterende uitkomsten van de onderzoeken CRYSTAL en COIN is een mogelijk onderliggend verschil in werkzaamheid van cetuximab, wanneer het gecombineerd wordt met irinotecan-dan wel oxaliplatine bevattende chemotherapie. Een specifiek effect van cetuximab in combinatie met irinotecan maar niet met oxaliplatine wordt mogelijk ondersteund door gegevens uit fase II onderzoeken. In dat verband zijn vooral de onderzoeken CECOG, OPUS en CELIM van belang. In het Central European Co-operative Oncology Group (CECOG) fase II onderzoek is de werkzaamheid van cetuximab in combinatie met irinotecan-bevattende en oxaliplatine-bevattende schema's vergeleken.³⁵ Bij 155 patiënten (62 wild type KRAS) met niet eerder behandeld gemetastaseerd colorectaal carcinoom is effectiviteit en veiligheid van cetuximab in combinatie met FOLFOX-6 versus cetuximab in combinatie met FOLFIRI onderzocht. Binnen de totale groep (ongeacht KRAS status) zijn geen significante verschillen in progressievrije overleving, algehele overleving of respons tussen deze behandelarmen waargenomen. Binnen de groep met wild type KRAS zijn verschillen tussen de behandelarmen op deze uitkomsten niet formeel getoetst, want het onderzoek was daarvoor niet opgezet. De uitkomsten geven voorlopige aanwijzingen voor mogelijke werkzaamheid van cetuximab in combinatie met beide chemotherapie-regimes (mediane progressievrije overleving [95% betrouwbaarheidsinterval] met cetuximab+FOLFOX-6 en cetuximab+FOLFIRI: 9,1 [8,3-11,1] en 8,4 [3,2-11,3] maanden). De uitkomsten geven echter geen rechtstreekse ondersteuning voor een grotere effectiviteit van de combinatie van cetuximab met FOLFIRI dan met FOLFOX-6. De ondersteunende fase II onderzoeken OPUS en CELIM laten evenmin argumenten zien om aan te nemen dat cetuximab specifiek werkzaam of effectief is in combinatie met irinotecan-bevattende chemotherapie, want deze onderzoeken waren daarvoor niet opgezet. In het OPUS onderzoek werden 338 patiënten (179 met wild type KRAS) met onbehandeld gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mediane leeftijd 60-62 jaar, ECOG PS 0-2) gerandomiseerd naar cetuximab+FOLFOX-4 versus FOLFOX-4. Bij patiënten met wild type KRAS werden significante effecten gevonden op de tumorrespons en op het secundaire eindpunt progressievrije overleving.³⁷ In het niet-vergelijkende onderzoek CELIM is een tumorrespons (complete of partiële respons) gezien bij behandeling met cetuximab in combinatie met FOLFOX-6 bij 36% en met FOLFIRI bij 30%, maar deze analyse was niet uitgesplitst naar KRAS-status.⁴⁰ Ook de werkzaamheid van de combinatie bevacizumab/panitumumab, beide toegevoegd aan chemotherapie^{10,43} vormt geen rechtstreeks bewijs voor effectiviteit van cetuximab in combinatie met chemotherapie.

Verschillen in de methodologie tussen het CRYSTAL en COIN onderzoek zijn onvoldoende om de verschillen in uitkomsten te verklaren. In het COIN onderzoek kwam graad 3-4 diarree voor bij ca. 26% van de patiënten in de behandelarmen met cetuximab en bij 11-15% in de behandelarmen met alleen FOLFOX resp. CAPOX. Deze percentages lagen in CRYSTAL lager, nl. 16% bij patiënten met cetuximab en FOLFIRI en 10% met alleen FOLFIRI. Of deze verschillen in incidentie van bijwerkingen duiden op een betekenisvol verschil tussen de onderzochte populaties is onduidelijk, evenals de oorzaak van deze verschillen. Op grond van deze karakteristieken zijn er dan ook geen argumenten om de uitkomsten van hetzij CRYSTAL hetzij COIN als meer relevant voor de praktijk te beschouwen. Evenals het CRYSTAL onderzoek was de populatie van het COIN onderzoek min of meer representatief voor de gangbare klinische praktijk in Nederland. De leeftijd (mediaan 61 - 64 jaar), algemene conditie (redelijk-goed), uitgebreidheid van de metastasen (alleen levermetastasen

bij 20-25%) van de onderzochte populaties kwamen goed overeen tussen het CRYSTAL en het COIN onderzoek. COIN was een post-registratie-trial in de dagelijkse praktijk in het Verenigd Koninkrijk en Ierland, CRYSTAL een fase III registratiestudie in meerdere landen (West-Europa, Oost-Europa en elders). Beide studies moesten open-label worden uitgevoerd in verband met de bijwerkingen van cetuximab. In tegenstelling tot CRYSTAL is in COIN de KRAS-status prospectief bepaald; kort nadat alle patiënten waren gerekruteerd werd bekend dat de KRAS-status voorspellend is voor de klinische respons op anti-EGFR therapie. In de onderzoeksopzet van het COIN onderzoek is o.a. bepaald dat deelnemende patiënten na onacceptabele bijwerkingen één of meer geneesmiddelen mochten staken en de overige continueren op geleide van de verdraagbaarheid. Deze werkwijze is in overeenstemming met de klinische praktijk in Nederland. De keuze van de chemotherapie werd overgelaten aan de deelnemende behandelaars en ziekenhuizen, maar was beperkt tot capecitabine of fluorouracil in combinatie met oxaliplatine (gemodificeerd FOLFOX: mFOLFOX4 en CAPOX). Beide zijn gebruikelijke schema's met vergelijkbare effectiviteit.

Indirecte vergelijking ten opzichte van andere therapieën

Het open-label fase II onderzoek AIO KRK-0104 geeft indirecte informatie over de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab als eerstelijnsbehandeling in combinatie met CAPOX en met CAPIRI.³⁰ In dit onderzoek werden 177 niet eerder voor hun gemetastaseerde ziekte behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom gerandomiseerd naar cetuximab+CAPOX (n=88, van wie 49 KRAS wild type) of cetuximab+CAPIRI (n=89 van wie 40 KRAS wild type). De patiëntpopulatie was in essentie vergelijkbaar met die van het CRYSTAL onderzoek, de onderzochte therapie was verschillend. Het behandelresultaat bij patiënten met KRAS wild type was vergelijkbaar tussen het AIO KRK-0104 onderzoek en het CRYSTAL onderzoek (mediane OS in het AIO KRK-0104 met cetuximab+CAPIRI 21,1 maanden, cetuximab+CAPOX 23,5 maanden versus CRYSTAL: cetuximab+FOLFIRI 23,5 maanden). In het AIO KRK-0104 onderzoek werden slechts geringe verschillen waargenomen in PFS en tumorrespons tussen de KRAS-wild type en KRAS mutant subgroepen. Aangezien de KRAS mutant status een prognostisch ongunstige factor is en alle patiënten behandeld waren met cetuximab, was dit resultaat onverwacht en pleit mogelijk tegen werkzaamheid van cetuximab in combinatie met capecitabine.

Op dit moment zijn er twee klinische onderzoeken gaande waarin cetuximab direct met bevacizumab wordt vergeleken (CALGB 80405 in de eerste lijn en SWOG S0600 in de tweede lijn). De resultaten hiervan zijn nog niet beschikbaar. Er is ook geen direct vergelijkend onderzoek met cetuximab ten opzichte van panitumumab of ten opzichte van bevacizumab.

De richtlijnen en adviezen van de beroepsgroep over de plaats van cetuximab in de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom lopen enigszins uiteen. Op basis van het conflicterende bewijs van de CRYSTAL en COIN onderzoeken, en het feit dat er vooralsnog geen vergelijkende onderzoeksgegevens met cetuximab ten opzichte van bevacizumab zijn, concludeert de beroepsgroep (Commissie BOM) dat er geen aanleiding is om 'EGFR-behandeling' toe te voegen aan eerstelijns combinatiechemotherapie bij patiënten met een vergevorderd wild type KRAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom.¹¹ De CieBOM heeft ook overwogen in hoeverre cetuximab (of panitumumab) aan chemotherapie zouden kunnen worden toegevoegd om de kans op en mate van respons te verhogen en daarmee de kans op succesvolle resectie van initieel irresectabele levermetastasen te verbeteren. Ook in de beoordeling van het National Institute of Clinical Excellence (Engeland en Wales) is dit overwogen.⁴⁸ De verwachting dat toevoegen van cetuximab aan chemotherapie bij deze groep patiënten de kans op succesvolle resectie kan verhogen is gebaseerd op genoemde bevindingen uit het fase II onderzoek CELIM (werkzaamheid met name bij patiënten met levermetastasen) een post-hoc subgroep-analyse uit het CRYSTAL onderzoek. Fase III onderzoek op harde eindpunten, ter onderbouwing van dit effect, ontbreekt. Ook de CieBOM concludeert 'Op dit moment bestaat voor deze aanname nog onvoldoende bewijs.'

In de Europese richtlijn van ESMO wordt voor cetuximab (evenals voor panitumumab) een plaats gezien zowel in combinatie met FOLFIRI als met FOLFOX bij patiënten met wild type KRAS tumoren.¹⁴ Deze aanbeveling is gebaseerd op de hier besproken fase III en fase II onderzoeken. Gebaseerd op een subgroep-analyse van het CRYSTAL onderzoek en op het fase II CELIM onderzoek wordt in de ESMO richtlijn geconcludeerd dat er 'meer data ten voordele van cetuximab in de peri-operatieve setting' zijn en dat de response rate met name bij ziekte die tot de lever beperkt is, verhoogd is indien cetuximab of panitumumab aan de chemotherapie wordt toegevoegd. Uit de COIN trial wordt geconcludeerd dat 'combinaties van oxaliplatine plus capecitabine of bolus 5-FU' en cetuximab vermeden moeten worden en dat 'ofwel cetuximab ofwel

panitumumab alleen met FOLFIRI of FOLFOX gecombineerd moet worden'. In de Amerikaanse richtlijnen van NCCN voor colonkanker⁴¹ en rectumkanker⁴² wordt voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte aanbevolen om FOLFOX dan wel CAPOX te combineren met bevacizumab. Bij patiënten met wild type KRAS, indien de patiënt geschikt is voor 'intensieve therapie' is de aanbeveling om te behandelen met FOLFOX waaraan eventueel panitumumab wordt toegevoegd. Cetuximab wordt (evenals panitumumab) als therapeutische optie genoemd in combinatie met FOLFIRI indien de patiënt geschikt is voor 'intensieve therapie'. Bij patiënten met wild type KRAS die niet geschikt zijn voor 'intensieve therapie' wordt cetuximab als monotherapie, naast andere behandelmodaliteiten, als optie genoemd.

Tweede lijn.^{31,46} Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de effectiviteit van tweedelijns-toepassing van cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie vast te stellen. In het EPIC onderzoek is tweedelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met irinotecan vergeleken met irinotecan. Dit onderzoek is in een eerdere CFH-beoordeling besproken.⁴⁶ KRAS-typering was bij een klein deel van de patiënten voorhanden en de resultaten ten aanzien van algehele en progressievrije overleving waren niet significant verschillend tussen de groepen. Gegevens ten aanzien van de kwaliteit van leven ontbreken.

Conclusie. Toevoeging van cetuximab aan eerstelijnsbehandeling met FOLFIRI ging in een vervolgstudie met de patiënten van het open-label fase III onderzoek CRYSTAL, na retrospectieve typering van de KRAS-status, binnen de groep met wild type KRAS gepaard met een significante verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur van respectievelijk 3,5 en 1,5 maanden. De behandeling met FOLFIRI is in Nederland echter gereserveerd voor uitzonderingssituaties. In het COIN onderzoek werd geen significant verschil in algehele en progressievrije overleving gezien bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met standaard chemotherapie (CAPOX of FOLFOX) ten opzichte van alleen chemotherapie. De toevoeging van cetuximab aan chemotherapie leidde tot een significante afname in dosisintensiteit van de gebruikte chemotherapie. Er was in het EPIC onderzoek onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van cetuximab in combinatie met chemotherapie als tweedelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS.

3b Ongunstige effecten

Bijwerkingen op de huid en gastro-intestinale bijwerkingen zijn kenmerkend voor anti-EGFR therapie.^{24,40} De meeste voorkomende bijwerking bij cetuximab bestaat uit huidreacties (80% waarvan 15% ernstig). Meestal bestaan deze uit acné-achtige uitslag en/of nagelafwijkingen. In combinatie met irinotecan kwamen de bijwerkingen zoals die bekend zijn van irinotecan in hogere frequentie voor (met name diarree 72%, misselijkheid 55%, braken 41%, slijmvliesontstekingen zoals stomatitis 26%, koorts 33%, leukopenie 25%, alopecia 22%). Voorts komen infusiegerelateerde bijwerkingen voor bij 6% waarvan 3% graad 3-4 (ernstig-zeer ernstig).⁴⁰ In het fase III onderzoek was het niet goed mogelijk bijwerkingen van cetuximab te onderscheiden van die van de chemotherapie, omdat ze in combinatie gegeven werden. De bijwerkingen van het combinatieschema kwamen overeen met de belangrijkste bijwerkingen van irinotecan. Moeheid en gastro-intestinale klachten kunnen het gevolg zijn van de ziekte, maar deze kwamen vaker voor in de groep met cetuximab in combinatie met chemotherapie dan in de FOLFIRI-groep.

In het genoemde MRC COIN onderzoek werden patiënten behandeld met CAPOX (capecitabine, oxaliplatine) of een gemodificeerd FOLFOX-schema (mFOLFOX4, zie tabel 1) al dan niet in combinatie met cetuximab. Ook hier traden bovengenoemde bijwerkingen, met name huiduitslag bij >80% en diarree bij >70% van de patiënten die met cetuximab-bevattende therapie waren behandeld. Hierbij ging het in totaal bij 58% (CAPOX+cetuximab) tot 63% (mFOLFOX4+cetuximab) gevallen om ernstige (graad3-4) bijwerkingen. Toxiciteit van de cetuximab-bevattende chemotherapie was frequenter en ernstiger dan de toxiciteit van de chemotherapie-schema's zonder cetuximab. Dit leidde significant vaker tot dosisreducties van de verschillende chemotherapeutica, in de behandelarm waarbij cetuximab aan het schema was toegevoegd ten opzichte van de behandelarmen zonder cetuximab. In het CAPOX-schema vonden dosisreducties van het capecitabine plaats bij 36% (in de arm met cetuximab) versus 20% (in de arm zonder cetuximab), en dosisreducties van het oxaliplatine bij 33% (arm met cetuximab) versus 15% (arm zonder cetuximab). Ook in het mFOLFOX4-schema vonden dosisreducties van het fluorouracil en van het oxaliplatine significant vaker plaats wanneer daar cetuximab aan was toegevoegd, dan wanneer dit niet het geval was. Wanneer cetuximab werd toegevoegd aan CAPOX of CAPIRI namen

de frequentie van neutropenie (inclusief neutropenische sepsis bij 4%), al dan niet ernstige gastro-intestinale bijwerkingen, lethargie en huidafwijkingen toe.

Tabel 5. Bijwerkingen van cetuximab toegevoegd aan eerstelijnschemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI, CAPOX) en chemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI, CAPOX)

	<i>cetuximab+FOLFIRI, FOLFOX</i>	<i>cetuximab+CAPOX/CAPRI²⁹</i>	<i>FOLFIRI, CAPIRI</i>	<i>FOLFOX, CAPOX</i>
meest frequent	huidreacties, infusiegerelateerde reacties, elektrolytenstoornissen zoals reversibele hypomagnesiëmie, hematologische afwijkingen zoals neutropenie en infecties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, antilichaamvorming,	huidreacties, infusiegerelateerde reacties, hand-voetsyndroom (40%), hematologische afwijkingen zoals neutropenie en infecties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, antilichaamvorming; lethargie	diarree, neutropenie, trombopenie, alopecia, koorts, leverfunctiestoornissen, huidreacties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, stomatitis,	gastro-intestinale, hematologische en neurologische (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie) bijwerkingen, beenmergdepressie, stoornissen van het gezichtsvermogen, dehydratie, depressie
ernstig	ernstige huidreacties, allergische infusiegerelateerde reacties inclusief kortademigheid, hart- en vaatandoeningen zoals hartfalen en myocardinfarct, interstitiële longaandoeningen, ernstige gastro-intestinale bijwerkingen	ernstige huidreacties, allergische infusiegerelateerde reacties inclusief kortademigheid, hart- en vaatandoeningen zoals hartfalen en myocardinfarct, interstitiële longaandoeningen, hand-voetsyndroom (2-4%)	(dosislimiterende, soms fatale) diarree, neutropenie, anemie,	anafylactische reacties en acute neurosensorische effecten met subjectieve symptomen van dysfagie en dyspneu, huidreacties, hand-voetsyndroom, ademhalingsmoeilijkheden

Immunogeniciteit. Therapie met monoklonale antilichamen zoals cetuximab kan aanleiding geven tot allergische en overgevoeligheidsreacties. De relatie tussen het optreden van antilichaamvorming en symptomen is niet duidelijk.

Conclusie. De bijwerkingen van cetuximab bestaan uit soms ernstige huid- en infusiereacties, diarree en toename in de frequentie van ernstige bijwerkingen van de chemotherapie, die aanleiding geven tot dosisreducties van de chemotherapie.

3c1 Ervaring

In tabel 7 wordt de ervaring van cetuximab en vergeleken behandelingen voor de onderhavige indicatie samengevat. Met cetuximab bestaat meer ervaring in het kader van de toepassing bij hoofdhalsskanker.

Tabel 6. Ervaring met cetuximab en vergeleken behandelingen*

	<i>cetuximab</i>	<i>CAPOX, CAPIRI</i>	<i>FOLFOX, FOLFIRI</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x		
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		x	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Cetuximab is in 2004 voor het eerst Europees geregistreerd. De registratie is in 2006 uitgebreid met toepassing bij hoofd-halskanker. Wereldwijd zijn er volgens opgave van de fabrikant meer dan 100.000 voorschriften van cetuximab geweest. Capecitabine is sinds 1999 op de markt, irinotecan sinds 1997, oxaliplatine sinds 1996, 5-FU sinds 1962.

Conclusie. De ervaring met cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom is voldoende. De ervaring met CAPOX, CAPIRI, FOLFOX en FOLFIRI is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: overgevoeligheid, voorts zie de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapie

Specifieke groepen: Cetuximab is niet geregistreerd voor kinderen en is daar niet voor onderzocht. Bij patiënten met onvoldoende lever- en nierfunctie of hematologische aandoeningen: geen gegevens. de ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Interacties: tijdens gebruik van monoklonale antilichamen met immunosuppressieve werking kan vaccinatie met levende micro-organismen een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. De combinatie wordt bij voorkeur vermeden.

In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febriële neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie. In combinatie met fluoropyrimidines kunnen zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie) vaker optreden dan met fluoropyrimidines.

Overig: Combinatietherapie van cetuximab, panitumumab, capecitabine en oxaliplatine bij patiënten met mutant KRAS tumoren kan leiden tot verslechtering van de progressievrije overleving.⁹

Conclusie. De toepasbaarheid wordt beperkt door de bijwerkingen, vooral in combinatie met chemotherapie. Cetuximab moet niet gegeven worden in combinatie met bevacizumab.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van cetuximab en vergeleken behandelingen

	<i>cetuximab</i>	<i>CAPOX, CAPIRI</i>	<i>FOLFOX, FOLFIRI</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie	oraal/intraveneuze infusie	intraveneuze infusie	-
toedieningsfrequentie	1 x per week	capecitabine: tweemaal daags gedurende de eerste 14 dagen van de behandelcyclus oxaliplatine 1 x per 3 weken	1 x per 2 weken	cetuximab vaker

Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met de chemotherapie waarvoor het is onderzocht is ongeveer gelijk aan die van de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieschema's, met dit verschil dat cetuximab wekelijks wordt toegediend, FOLFOX en FOLFIRI tweewekelijks en CAPOX driewekelijks met orale toediening van capecitabine. Bij de start van therapie met cetuximab wordt een hoge eerste dosis toegediend.

Conclusie. Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met de chemotherapie waarvoor het is onderzocht is ongeveer gelijk aan dat van de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieschema's.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Cetuximab, toegevoegd aan standaard eerstelijns chemotherapie (schema's CAPOX, FOLFOX) heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie. Cetuximab toegevoegd aan tweedelijns chemotherapie heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie, op basis van onvoldoende gegevens.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant (bij indiening dossier in 2011)

"Cetuximab toegevoegd aan fluoropyrimidine bevattende schema's heeft een duidelijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluoropyrimidine bevattende schema's alleen voor patiënten met een KRAS^{wt}"

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Er is conflicterend bewijs met betrekking tot verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur bij toevoeging van cetuximab aan eerstelijns chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS. In een vervolgstudie met de patiënten van het CRYSTAL onderzoek werd, bij patiënten met achteraf vastgesteld wild type KRAS, een mediane algehele overlevingsduur van 23,5 versus 20,0 maanden gezien in de groepen met cetuximab in combinatie met FOLFIRI versus alleen FOLFIRI. De behandeling met FOLFIRI is in Nederland echter gereserveerd voor uitzonderingssituaties. In het COIN onderzoek werden met cetuximab toegevoegd aan de oxaliplatine-bevattende schema's CAPOX en FOLFOX echter geen significante verschillen in algehele of progressievrije overleving gezien. Het is onzeker of de inconsistente onderzoeksuitkomsten verklaard moeten worden door een grotere werkzaamheid van cetuximab in combinatie met irinotecan-bevattende chemotherapie dan met oxaliplatine-bevattende chemotherapie.

Toevoeging van cetuximab aan chemotherapie kan de toxiciteit van de chemotherapie vergroten zodanig dat dosisreducties nodig zijn en de effectiviteit in de praktijk onzeker is. Het toevoegen van cetuximab aan chemotherapie leidt tot aanzienlijke bijwerkingen die bestaan uit (soms ernstige) huid- en infusiereacties. De ervaring met cetuximab is voldoende, de toepasbaarheid wordt vooral beperkt door de bijwerkingen en het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met chemotherapie is ongeveer gelijk aan dat van chemotherapie. Cetuximab, toegevoegd aan irinotecan-bevattende chemotherapie (schema's als FOLFIRI) voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS, heeft therapeutische meerwaarde ten opzichte van deze chemotherapie. Cetuximab, toegevoegd aan eerstelijns oxaliplatine-bevattende chemotherapie (schema's als CAPOX, FOLFOX) heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie. Cetuximab toegevoegd aan tweedelijns chemotherapie heeft therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie, op basis van onvoldoende gegevens.

5. Literatuur

1. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra, CBO. Colonicarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie 2.0. VIKC, 2008. Geraadpleegd in February 2011 via www.oncoline.nl.
2. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra, CBO. Rectumcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 2.1. VIKC, 2008. Geraadpleegd in January 2012 via www.oncoline.nl.
3. Databank VIKC. Kankerregistratie>Cijfers over kanker>Incidentie. Utrecht: VIKC, 2011. via <http://www.ikcnet.nl>.
4. Punt CJ. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colorectumcarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1441-7.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:3677-83.
6. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28:466-74.
7. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-65.
8. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. Clin Cancer Res 2009;15:7322-9.
9. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:563-72.
10. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:672-80.
11. Commissie BOM. Commissie BOM bepaalt plaats van pazopanib bij RCC en cetuximab bij CRC (Cetuximab voor eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaal carcinoom zonder KRAS genmutatie (KRAS wt). Medische Oncologie 2011;november:26-35.

12. Commissie BOM. Panitumumab toegevoegd aan eerstelijns of tweedelijns combinatiechemotherapie bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. *Medische Oncologie* 2012;27-31.
13. Commissie BOM. Herbeoordeling met nieuwe PASKWIL-criteria van de plaats van bevacizumab in de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. *Medische Oncologie* 2012;31-7.
14. Schmoll HJ, Van CE, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-516.
15. Cutsem Van E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-7.
16. Cassidy J, Twelves C, Van CE, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-75.
17. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
19. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.
20. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
21. Commissie BOM. Eén herzien advies en één nieuw advies (Herbeoordeling: bevacizumab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom; panitumumab- en cetuximabmonotherapie in de derde lijn bij de behandeling van het chemotherapierefractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom). *Medische Oncologie* 2008;49-55.
22. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005392.
23. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
24. CHMP/EMA. SPC Erbitux -EMA/H/C/000558 -II/0039. Londen: CHMP/EMA, 2010. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
25. Van Cutsem E, Koehne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
26. Van Cutsem E., Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9.
27. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14.
28. Adams R, Meade A, Wasan H, et al. Cetuximab therapy in first-line metastatic colorectal cancer and intermittent palliative chemotherapy: review of the COIN trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1237-45.
29. Adams RA, Meade AM, Madi A, et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *Br J Cancer* 2009;100:251-8.
30. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, et al. Cetuximab Plus Capecitabine and Irinotecan Compared With Cetuximab Plus Capecitabine and Oxaliplatin As First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: AIO KKR-0104--A Randomized Trial of the German AIO CRC Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1050-8.
31. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
32. CHMP/EMA. Assessment report. Erbitux. Cetuximab. EMA/H/C/000558/II/0047 (Variation assessment report). Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in March 2012 via

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000558/WC500123141.pdf.

33. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-62.
34. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
35. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010;16:3133-43.
36. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
37. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;
38. Boccia RV, Cosgriff TM, Headley DL, et al. A phase II trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:102-7.
39. Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2007;11:1-iv.
40. CHMP/EMA. EPAR cetuximab (Erbixux) EMEA/H/C/000558. Londen: CHMP/EMA, 2006. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf.
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines). Colon cancer. Version 3.2013. www nccn org, 2012. Geraadpleegd in December 2012 via http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines). Rectal cancer. Version 4.2013. www nccn org, 2012. Geraadpleegd in December 2012 via http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
43. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer* 2012;118:1523-32.
44. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
45. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
46. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbixux) bij de indicatie tweede- en derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker. Diemen: CVZ, 2009. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2009/cfh0909+cetuximab+erbitux.pdf>.
47. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38:618-25.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 176. Londen: NICE, 2012. via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Huidige tekst:

Er zijn meerdere combinatieschema's mogelijk voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Met de intraveneuze schema's FOLFIRI (folinezuur, fluorouracil, irinotecan) en FOLFOX (folinezuur, fluorouracil, oxaliplatine) wordt een algehele en progressievrije overleving gehaald die vergelijkbaar is aan die met de deels orale schema's CAPOX (capecitabine met oxaliplatine) en CAPIRI (capecitabine met irinotecan), maar met name CAPOX wordt beter verdragen dan FOLFOX en FOLFIRI. Indien een niet-gemuteerd KRAS gen (KRAS wild type) is aangetoond, kan eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met FOLFOX of FOLFIRI aangevuld worden met cetuximab. Over de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab, toegevoegd aan CAPOX of CAPIRI, ten opzichte van CAPOX dan wel CAPIRI alleen, zijn beperkte gegevens beschikbaar. Toevoeging van cetuximab aan irinotecan-, oxaliplatine en/of fluoropyrimidine (fluorouracil of capecitabine)-bevattende schema's kan de toxiciteit van de chemotherapie vergroten. Het resultaat van eerstelijns-toepassing van bevacizumab in combinatie met chemotherapie lijkt beperkter (kleine verbetering van de progressievrije overleving) dan van cetuximab in combinatie met chemotherapie (een verbetering van zowel algehele als progressievrije overleving). Daar staat tegenover dat er met bevacizumab meer ervaring bestaat dan met cetuximab. Gecombineerde toepassing van bevacizumab met cetuximab dient vermeden te worden. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS-gen kunnen cetuximab of panitumumab als monotherapie worden toegepast na het falen van tweedelijns chemotherapie of als deze niet wordt verdragen.

Nieuwe tekst:

Eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom bestaat uit chemotherapie op basis van een fluoropyrimidine (intraveneus fluorouracil en leucovorine, of oraal capecitabine) waaraan oxaliplatine wordt toegevoegd. De toevoeging van irinotecan (FOLFIRI) is in Nederland gereserveerd voor uitzonderingssituaties. Na falen van deze eerstelijns-therapie kan tweedelijns chemotherapie worden gegeven op basis van een fluoropyrimidine en hetzij oxaliplatine hetzij irinotecan, indien dit niet al in de eerste lijn was gegeven. Ook irinotecan monotherapie wordt toegepast als tweedelijns-therapie. Het toevoegen van cetuximab aan chemotherapie met oxaliplatine leidt tot aanzienlijke bijwerkingen die bestaan uit (soms ernstige) huid- en infusiereacties en diarree. Dit geeft aanleiding tot dosisreducties van de chemotherapie. Toevoegen van cetuximab aan oxaliplatine-bevattende chemotherapie zoals CAPOX of FOLFOX als eerste-of tweedelijnsbehandeling wordt daarom ontraden, want de voordelen voor de algehele of progressievrije overleving zijn onzeker en de bijwerkingen zijn aanzienlijk.

Kostenconsequentieraming (KCR) voor
cetuximab (Erbix®) bij de behandeling van
wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal
carcinoom in de eerste behandelijn

Ten behoeve van beoordeling specialistische
geneesmiddelen

;

Inhoudsopgave

	1. Inleiding	3
5	2. Uitgangspunten.....	3
	2.a. Aantal patiënten dat in aanmerking komt.....	3
	2.b. Dosering en duur van gebruik	4
	2.c. Substitutie.....	4
	2.d. Marktpenetratie	5
10	2.e. Off-label gebruik	6
	3. Kostenconsequentieraming	6
	4. Conclusies	6
	5. Referenties.....	6

15 1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd die ontstaan door vergoeding van cetuximab (Erbix®) als specialistisch geneesmiddel bij de behandeling van wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) in de eerste behandellijn. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Cetuximab, een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam, bindt specifiek aan de EGFR, remt de werking daarvan en stimuleert de antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. Cetuximab is geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wild-type oncogen K-RAS in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan (FOLFIRI) en oxaliplatine (FOLFOX).¹ Er is een positieve opinie van de EMA voor een versmalling van de indicatie naar patiënten met RAS wild-type tumor. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van deze patiëntenpopulatie.

De WAR heeft geadviseerd dat bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker oxaliplatine en 5-FU bevattende chemotherapie (FOLFOX, CAPOX) de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland is, maar behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie (FOLFIRI, CAPIRI) wordt ook toegepast. Bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen:

- heeft cetuximab in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen
- is voor cetuximab in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) de therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen niet voldoende aangetoond.

Deze KCR richt zich met name op de patiëntenpopulatie waarvoor een meerwaarde is afgegeven.

2. Uitgangspunten

2.a. Aantal patiënten dat in aanmerking komt

De Nederlandse Kankerregistratie rapporteert voor 2011 13.254 nieuwe CRC patiënten.² Uit andere gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat in 2010 22% van de CRC patiënten gemetastaseerde (mCRC; stadium IV) ziekte heeft.^{2,3} Ook blijkt uit deze data dat het aantal nieuwe patiënten jaarlijks toeneemt met 1% tot 3%.³ Wanneer wordt aangenomen dat het aantal nieuwe patiënten gemiddeld jaarlijks met 2% toeneemt dan zijn er in 2014 14.065, in 2015 14.347 en in 2016 14.633 nieuwe patiënten¹.

Cetuximab is geïndiceerd voor behandeling van mCRC patiënten met een RAS wild-type tumor. In de PRIME studie, waarin panitumumab, een andere EGFR-remmer, wordt onderzocht in mCRC, blijkt dat 48% van de onderzochte patiënten een wild type RAS gen heeft.⁴ In een andere studie waarin cetuximab in mCRC is onderzocht, hadden 53% van de patiënten een tumor met een wild type RAS gen.⁵ In de berekening van de KCR worden deze uitkomsten gemiddeld en wordt er aangenomen dat 50% van de mCRC patiënten een wild type RAS tumor hebben. In principe komen al deze patiënten in aanmerking voor behandeling met cetuximab.

¹ Hierbij is geen rekening gehouden met het in 2014 gestarte bevolkingsonderzoek darmkanker waarbij er in actieve screening op CRC plaatsvindt. De screening zal mogelijk een effect hebben op de incidentie van mCRC, maar er is te veel onzekerheid over wat dat effect zal zijn om er in deze KCR rekening mee te houden.

65 **Tabel 1: Totaal aantal CRC patiënten dat in aanmerking kan komen voor behandeling met cetuximab**

		2014	2015	2016
Aantal nieuwe CRC patiënten ² (jaarlijks +2%)		14.065	14.347	14.633
Aantal CRC patiënten met metastaserende ziekte ³	22%	3.094	3.156	3.219
Aantal patiënten met wild-type RAS gen ^{4,5}	50%	1.547	1.578	1.610
Totaal		1.547	1.578	1.610

2.b. Dosering en duur van gebruik

70 Apotheekinkoopprijs (A.I.P.): De AIP van cetuximab bedraagt €1.058 per flacon van 500 mg en €212 per flacon van 100 mg.

Het behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur) bestaat uit intraveneuze toediening van een initiële dosis van 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle
75 volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg cetuximab per m². Er wordt een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m² aangenomen. Hieruit volgt dat een initiële dosis overeen komt met 720 mg (1 flacon van 500 mg plus 3 flacons van 100 mg cetuximab; kosten: €1.693) en een vervolgdosis 450 mg (dus 1 flacon van 500 mg; kosten: €1.058). Er wordt van uit gegaan dat de overgebleven open flacon niet hergebruikt wordt bij een volgende patiënt.

80 Therapietrouw wordt aangenomen als 100%.

In de Nederlandse praktijk lijkt standaard eerstelijns chemotherapie te bestaan uit oxaliplatine bevattende therapie.⁶ Uit de publicatie van de OPUS studie blijkt dat patiënten met wild type RAS genotype behandeld met cetuximab en FOLFOX een mediaan van 23
85 vervolgbehandelingen nodig hadden.⁷ Bij voorkeur wordt in de berekening een gemiddeld aantal vervolgbehandelingen in de dagelijkse praktijk gebruikt maar dit getal is niet beschikbaar. Uit de beschikbare gegevens kan niet worden beredeneerd of het gemiddelde hoger of lager ligt dan de mediaan.

90 Uitgaande van bovenstaande aannames zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt in de eerstelijns behandeling met cetuximab: (1 x €1.693) + (23 x 1.058) = €26.027 (tabel 2).

Tabel 2: Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van cetuximab

AIP van cetuximab per flacon van 500 mg	€1.058
Aantal verpakkingen nodig	24
AIP van cetuximab per flacon van 100 mg	€212
Aantal verpakkingen nodig	3
Totale kosten per jaar	€26.027

2.c. Substitutie

95 Cetuximab wordt gegeven als add-on bij chemotherapie, dus er wordt geen substitutie verwacht met chemotherapie. Het is wel denkbaar dat er substitutie plaatsvindt met de andere geregistreerde biologicals in eerstelijns behandeling van mCRC, namelijk bevacizumab en panitumumab.

100 Panitumumab is, net als cetuximab, een EGFR-remmer. De AIP van panitumumab bedraagt €1.813 per flacon van 400 mg en €453 per flacon van 100 mg.

Het behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur) bestaat uit intraveneuze toediening van 6 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken tot ziekteprogressie.

105 Therapietrouw wordt aangenomen als 100%

Uit de PRIME studie met panitumumab blijkt dat patiënten met wild type RAS genotype gemiddeld 13 toedieningen ontvangen tot progressie, met een gemiddelde dosering van 418 mg, bij een gemiddeld gewicht van 70 kg.⁸ Dit komt overeen met een flacon van 400 mg en

110 een flacon van 100 mg per patiënt per toediening (€2.266). Er wordt van uit gegaan dat de overgebleven open flacon niet hergebruikt wordt bij een volgende patiënt.

De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt in de eerstelijns behandeling met panitumumab bedragen dus $13 \times €2.266 = €29.458$ (tabel 3).

115

Tabel 3: Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van panitumumab

AIP van panitumumab per flacon van 400 mg	€1.813
AIP van panitumumab per flacon van 100 mg	€453
Aantal verpakkingen nodig	13
Totale kosten per jaar	€29.458

120

De gemiddelde prijs van bevacizumab per patiënt tot progressie wordt op basis van de AIP €1.263 per flacon van 400 mg, een gemiddeld gewicht van 70 kg en data uit het registratieonderzoek geschat op €17.051 (tabel 4). Substitutie van bevacizumab door cetuximab komt dan neer op additionele kosten van ca €9.000.

Tabel 4: Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van bevacizumab

AIP van bevacizumab per flacon van 400 mg	€1.263
Aantal verpakkingen nodig	13,5
Totale kosten per jaar	€17.051

125

Verwacht wordt dat het effect van substitutie beperkt is bij mCRC met wild type RAS aangezien aangenomen wordt dat na deze beoordeling er vooral patiënten behandeld zullen worden die momenteel geen biological (bevacizumab) krijgen maar wel in aanmerking komen voor een biological en dat de beoordeling van cetuximab ervoor zorgt dat er vooral extra patiënten behandeld zullen worden.

130

2.d. Marktpenetratie

Bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker is oxaliplatine en 5-FU bevattende chemotherapie (FOLFOX, CAPOX) de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland, maar behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie (FOLFIRI, CAPIRI) wordt ook toegepast.⁹

135

140

Uit gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat in 2008, 2009 en 2010 ca 30% van de patiënten met mCRC (stadium IV) 'targeted' therapie kregen (namelijk een biological).³ Op dat moment was alleen bevacizumab geregistreerd voor deze indicatie. De WAR schat in dat het merendeel van de patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met oxaliplatine en 5-FU therapie wordt behandeld (de inschatting van de WAR was circa 90%). De WAR uitte echter een verwachting dat door het beschikbaar komen van nieuwe resultaten er een verandering zou kunnen komen in de behandelvoorkeuren en eventueel een verschuiving van FOLFOX naar FOLFIRI en hiermee naar meer biologicals. Het is onduidelijk hoe groot deze verschuiving zal zijn. Verder is het mogelijk dat in de praktijk patiënten die oxaliplatine bevattende chemotherapie krijgen ook behandeld worden met cetuximab, bijvoorbeeld wanneer een behandelcentrum slechts één soort EGFR-remmers voorschrijft.

145

150

Daarom zal deze KCR uitgaan van twee scenario's. Uitgangspunt is dat van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals (zoals beschreven in tabel 1) 10% geen biological krijgt, 30% bevacizumab krijgt, en 60% een EGFR-remmer. In de primaire analyse wordt, op basis van de schatting van de WAR dat 90% van de patiënten oxaliplatine bevattende chemotherapie krijgen en 10% FOLFIRI chemotherapie, aangenomen dat 10% van de patiënten die in aanmerking komen voor EGFR-remmers met cetuximab behandeld worden. Dit is in de berekening dus 6% van de patiënten die in aanmerking komt voor behandeling met biologicals. In een scenario analyse wordt berekend wat de kostenconsequentie is wanneer beide EGFR-remmers even veel worden voorgeschreven. In dit scenario krijgt 30% van de patiënten die in aanmerking komt voor biologicals cetuximab. Er wordt aangenomen dat voor cetuximab de marktpenetratie jaarlijks toeneemt met 2,5 tot 10 procent-punten, waarmee de marktpenetratie uitkomt op 1% (primaire analyse) tot 10% (scenario) in het eerste jaar, 3,5% (primaire analyse) tot 20% (scenario) in het tweede jaar en 6% (primaire analyse) tot 30% (scenario) in het derde jaar.

160

2.e. Off-label gebruik

Omdat genotypering voor de start van behandeling verplicht is zal vermoedelijk het off-label gebruik van cetuximab beperkt zijn voor patiënten zonder wildtype RAS mutatie.

165 3. Kostenconsequentieraming

Tabel 5. Kostenconsequentieraming van cetuximab in mCRC

	Jaar 1		Jaar 2		Jaar 3	
	Primair	Scenario	Primair	Scenario	Primair	Scenario
Totaal aantal nieuwe wild type RAS mCRC patiënten	1.547	1.547	1.578	1.578	1.610	1.610
Marktpenetratie: % nieuwe patiënten op cetuximab	1%	10%	3,5%	20%	6%	30%
Aantal met cetuximab behandelde mCRC patiënten	15	155	55	316	97	483
Geneesmiddelenkosten cetuximab (jaarlijks €26.027 per patiënt)	€0,4 miljoen	€4.0 miljoen	€1.4 miljoen	€8.2 miljoen	€2.5 miljoen	€12.6 miljoen

Mogelijke besparingen door substitutie van bevacizumab door de inzet van cetuximab en panitumumab zijn hier niet bij meegenomen.

170

4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 2% van het aantal mCRC patiënten en een geschatte marktpenetratie van 6 tot 30% in het 3e jaar na deze beoordeling zullen de geschatte geneesmiddelenkosten van cetuximab in mCRC ca € 2,5 tot 12,5 miljoen euro bedragen. Indien cetuximab buiten de eerstelijnsindicatie, conform de registratie, ook in latere behandelingslijnen wordt ingezet, dan zullen de geneesmiddelenkosten hoger uitvallen.

175

De bespreking van deze kostenconsequentieraming is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 september 2014

180

5. Referenties

¹ EPAR / SmPC cetuximab (Erbix®) juni 2014

² Nederlandse Kanker Registratie, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker. www.cijfersoverkanker.nl

³ Nederlandse Kanker Registratie, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Gegevens colorectaal carcinoom, rapport K12.128

⁴ Douillard JY, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

⁵ De Roock W et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):753-62. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.

⁶ Advies Commissie BOM. Regorafenib voor het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Medische Oncologie nummer 6 n december 2013 pg 37-39.

⁷ Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):663-71.

⁸ Zorginstituut Nederland, data on file.

⁹ FT rapport cetuximab (Erbix®) Zorginstituut Nederland, Diemen. 2014.

Verslag van de 188^e vergadering van Commissie Farmaceutische Hulp op 24 september 2012

Agendapunt 6: Cetuximab (Erbix®; t=0, herziening) CFH 188/28071952

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van cetuximab voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS). In 2011 heeft de Commissie een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen, bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS. In 2009 is een minderwaarde vastgesteld voor tweedelijnsbehandeling met cetuximab, toegevoegd aan chemotherapie. Nu zijn er nieuwe gegevens.

Discussie

FT-rapport

Bij het gedeelte over de tweedelijnsbehandeling zal worden toegevoegd 'na kon achteraf de KRAS-status worden bepaald': 'In deze groep', om te verduidelijken dat de daar genoemde resultaten betrekking hadden op de groep bij wie achteraf de KRAS-status is bepaald. Bij het gedeelte 'extrapolatie' zal worden verduidelijkt dat de bijwerkingen van de chemotherapie gerelateerd zijn aan toevoeging van cetuximab aan chemotherapie, in plaats van aan cetuximab als zodanig. De term Xelox zal worden vervangen door CAPOX. Bij CAPOX hoort geen leucovorin, dit zal worden verwijderd. In het gedeelte claim van de fabrikant zal worden toegevoegd dat het hun claim uit 2011 betreft. Omdat cetuximab en panitumumab ook voor de derdelijnsbehandeling zijn geregistreerd in monotherapie, zal in de tekst waar de tweede lijn wordt genoemd, worden toegevoegd dat het gaat om cetuximab in combinatie met chemotherapie. De Commissie stelt voor om de relevantie van de gegevens over bevacizumab beter te onderbouwen of anders deze gegevens weg te laten.

CFH-advies

In het advies zal worden verduidelijkt dat het bij de genoemde bijwerkingen gaat om 'bijwerkingen na toevoegen van cetuximab' in plaats van bijwerkingen van cetuximab als zodanig.

Besluit

De Commissie besluit in concept dat cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS) in combinatie met chemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van die chemotherapie alleen. De Commissie besluit in concept dat cetuximab voor de tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS) in combinatie met chemotherapie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie alleen. Het rapport wordt aangepast conform de discussie en zal naar de fabrikant, de beroepsgroep Commissie BOM, de patiëntenorganisatie NFK en de werkgroep Zorgverzekeraars Nederland (FIEG) worden gestuurd

Agendapunt 9: cetuximab (Erbix®; t=0, herziening) CFH 190/28071952

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van cetuximab voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS). In 2011 heeft de Commissie een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS. In 2009 is een minderwaarde vastgesteld voor tweedelijnsbehandeling met cetuximab, toegevoegd aan chemotherapie. Er zijn reacties ontvangen van diverse partijen.

Discussie

FT-rapport

De CRYSTAL studie laat, in een latere analyse bij de groep met wild type KRAS (retrospectief bepaald), een voordeel zien voor de algehele overleving bij toevoeging van cetuximab aan irinotecan bevattende chemotherapie. In Nederland is echter behandeling met een oxaliplatine bevattend schema meer gangbaar. In de later uitgevoerde COIN studie is de KRAS-status van de tumoren prospectief bepaald, waaruit blijkt dat toevoeging van cetuximab geen effect heeft op de algehele overleving bij wild type KRAS en toevoeging aan een oxaliplatine bevattend schema. Beide studies verschillen, bijvoorbeeld wat betreft de gebruikte dosering chemotherapie. De gevonden verschillen tussen de CRYSTAL en COIN studie kan de Commissie niet farmacologisch verklaren. Een duidelijk verschil is dat bij de COIN studie de patiëntenpopulatie is onderzocht die waarschijnlijk overeenkomt met die in de dagelijkse praktijk terwijl in de CRYSTAL studie een optimale groep is geselecteerd in het kader van de registratiestudie. De Commissie vraagt zich af of er gegevens zijn die de externe validiteit van de CRYSTAL studie ondersteunen.

De beoordeling wordt verder bemoeilijkt door andere vergelijkingen, bijvoorbeeld met panitumumab of bevacizumab. De Commissie besluit om de informatie over deze middelen uit het rapport te halen, omdat het hier gaat om een beoordeling van cetuximab. De Commissie betwijfelt of de fabrikant de juiste versie van het FT-rapport heeft ontvangen, omdat er nog onjuistheden in zouden staan. Het CVZ kijkt dit na (actiepunten 3). De Commissie stelt voor om alle aangedragen punten van partijen nogmaals stuk voor stuk te benoemen en uitleg te geven over de argumenten waarop het oordeel van de CFH gebaseerd is en hoe het rapport eventueel is aangepast. De Commissie stelt voor om dit rapport in een volgende vergadering nogmaals te bespreken en ziet dan ook graag de ESMO richtlijn toegevoegd aan de stukken en eventueel de Amerikaanse richtlijn. Verder zal bij de CieBOM geïnformeerd worden naar de status van de Nederlandse richtlijn, mogelijk kan die informatie ook worden meegenomen.

CFH-advies

Er zijn geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie houdt een besluit aan over de therapeutische waarde van cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS) in combinatie met chemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX). De Commissie houdt tevens een besluit aan over de therapeutische waarde van cetuximab voor de tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom. De Commissie vraagt advies aan de beroepsgroep CieBOM met betrekking tot de standaardtherapie voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom, mede gezien het feit dat de huidige Nederlandse richtlijn nog niet is geactualiseerd.

Verslag van de 191^e vergadering van Commissie Farmaceutische Hulp op 17 december 2012

Agendapunt 9: Cetuximab (Erbix®; t=4) CFH 191/29006363

Inleiding

Het betreft de derde bespreking van cetuximab voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS). In 2011 heeft de Commissie een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met wild type KRAS. In 2009 is een minderwaarde vastgesteld voor tweedelijnsbehandeling met cetuximab, toegevoegd aan chemotherapie. Er is advies gevraagd aan de beroepsgroep en een reactie is ontvangen.

Discussie

FT-rapport

De ontvangen reactie sluit uit bij het conceptoordeel en de Commissie blijft bij haar conceptstandpunt. In het gedeelte over de gunstige effecten zal de informatie over bevacizumab worden verwijderd.

CFH-advies

Er zijn geen opmerkingen.

Brieven

In de brieven zijn alleen enkele kleine tekstuele aanpassingen

Besluit

De Commissie besluit definitief dat cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS) in combinatie met standaard chemotherapie (schema's als CAPOX of FOLFOX) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van deze chemotherapie alleen. De Commissie besluit definitief dat cetuximab voor de tweedelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom (wild type KRAS) in combinatie met chemotherapie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie alleen, op basis van onvoldoende gegevens.

Agendapunt 4: cetuximab (Erbix®), T=O

Inleiding

In januari is het dossier besproken in de vergadering van de WAR. De commissie was toen van mening dat er onvoldoende kwalitatief onderzoek was om de beoordeling te doen. Het dossier komt opnieuw op de agenda van de commissie in verband met de bespreking van de nieuwe data. Het betreft onderzoek dat momenteel (nog) niet is gepubliceerd in de peer-reviewed literatuur of in het EPAR, maar wel een gedetailleerd onderzoeksverslag waaruit openbaar kan worden geciteerd. Dit zijn het zg. RAS Addendum van de CRYSTAL trial en het gedetailleerde onderzoeksverslag van de FIRE-3 studie. De claim van de fabrikant luidt ‘therapeutische meerwaarde op basis van overlevingsvoordeel in combinatie met eerstelijnsbehandeling met FOLFOX of FOLFIRI ten opzichte van hetzelfde chemotherapieregime ten opzichte van FOLFIRI + bevacizumab’.

Discussie

De vraag die aan de commissie wordt voorgelegd is wat de waarde is voor de Nederlandse praktijk van de bevindingen uit de nieuwe onderzoeksdata. Een commissielid antwoordt dat in Nederland oxaliplatine bevattende chemotherapie beschouwd wordt als de standaard eerstelijnsbehandeling. Het is echter niet medisch gesproken fout irinotecan-bevattende chemotherapie als eerstelijns therapie voor te schrijven. In de praktijk gebeurt dit ook op beperkte schaal in een aantal ziekenhuizen. Besloten wordt om in dit verband de term ‘gebruikelijke therapie’ in plaats van ‘standaardtherapie’ te gebruiken. Of FOLFIRI een betere behandeling is dan de gebruikelijke behandeling op basis van oxaliplatine, is niet bekend.

Wel is bekend dat bij sequentiële behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker de volgorde waarin de middelen worden voorgeschreven minder van belang is. Dat beide regimes worden toegepast (mits de patiënt ze voldoende verdraagt) is van belang voor de respons op de therapie. Uit uitgebreid onderzoek is niet naar voren gekomen dat een bepaalde volgorde van het voorschrijven van medicijnen (eerst oxaliplatine+FU, dan irinotecan+FU of andersom) beter is dan een andere volgorde. Besloten wordt om van de volgende drie regimes te beoordelen wat de therapeutische waarde is van de toevoeging van cetuximab.

1. combinaties van oxaliplatine met een fluoropyrimidine (bijv. FOLFOX)
2. combinaties van irinotecan met een fluoropyrimidine (bijv. FOLFIRI)
3. FOLFIRI gecombineerd met bevacizumab

Niet voldoende bewezen is een meerwaarde van cetuximab als toevoeging aan oxaliplatine bevattende chemotherapie, want dit is in fase III onderzoek alleen onderzocht in de MRC COIN studie en daaruit kwam die meerwaarde niet naar voren (bovenstaande regime 1). De commissie stelt vast dat de bijgewerkte RAS analyse van de CRYSTAL studie aannemelijk maakt dat cetuximab in combinatie met FOLFIRI effectiever is dan FOLFIRI alleen (bovenstaande regime 2). De verwachting van een commissielid is dat op basis van deze nieuwe informatie de standaardbehandeling in Nederland voor deze indicatie zal wijzigen, zeker wanneer deze studie ook in peer-reviewed vorm verschijnt.

Een commissielid maakt de kanttekening dat er een opvallend verschil is tussen de beperkte winst in de eerste lijn op de progressievrije overleving en een groot effect op de overall survival. Hoe dit verschil tot stand komt is op basis van de data niet te verklaren. Hierbij dient in ogenschouw genomen te worden dat van de 1200 patiënten, die aan de studie meededen, er uiteindelijk slechts 350 patiënten in de finale analyse overblijven. Een commissielid is van mening dat de FIRE-

studie buiten de conclusie gelaten moet worden, omdat bij deze studie de controlegroep anders was ten opzichte van de praktijk. Bovendien is de meerwaarde van bevacizumab als toevoeging aan eerstelijns chemotherapie onzeker. Tevens zijn ook deze studieresultaten niet gepubliceerd. De verschillen in overall survival in deze studie ten opzichte van de combinatie FOLFIRI + bevacizumab zijn daarom moeilijk te duiden. Besloten wordt dat voor cetuximab in combinatie met FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI+bevacizumab er hooguit voldoende bewijs is voor gelijke waarde (regime 3). De commissie is het erover eens dat op basis van de huidige gegevens voor cetuximab+oxaliplatine-bevattende chemotherapie (de meest gebruikelijke behandeling) geen therapeutische meerwaarde kan worden gegeven ten opzichte van oxaliplatine bevattende chemotherapie; juist minderwaarde. De enige studie die een therapeutische meerwaarde laat zien is de CRYSTAL-studie.

KCR

Discussie

De consequenties voor de kosten van bovenstaande conclusies (meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI, gelijke waarde ten opzichte van FOLFIRI+bevacizumab, minderwaarde ten opzichte van FOLFOX) zijn onduidelijk. Het is immers onbekend hoeveel patiënten in de eerste lijn behandeld worden met FOLFIRI voor deze indicatie. Wel stelt een commissielid dat uitgaande van de huidige raming van de jaarlijkse kosten per patiënt (26.000 euro), al bij behandeling van 100 patiënten met cetuximab de kostendrempel van 2,5 miljoen euro wordt overschreden. Een commissielid geeft aan dat ook rekening gehouden dient te worden met de darmkankerscreening die in Nederland per 1 januari jl. plaatsvindt, waardoor het verwachte aantal patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom misschien naar boven toe moet worden bijgesteld.

Besluit

De commissie oordeelt dat:

1. cetuximab in combinatie met FOLFOX ten opzichte van FOLFOX alleen een therapeutische minderwaarde heeft.
2. cetuximab in combinatie met FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI alleen een therapeutische meerwaarde heeft.
3. cetuximab in combinatie met FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI gecombineerd met bevacizumab een gelijke therapeutische waarde heeft.

Het rapport wordt op basis van bovenstaand besluit aangepast en wordt aan twee leden van de commissie voorgelegd. De kostenconsequentieraming wordt op basis van de drie conclusies aangepast en er wordt navraag gedaan bij de beroepsgroep en de fabrikant over het verwachte gebruik.

Agendapunt 4: cetuximab (Erbitux®) T=O

FT-rapport

Inleiding

Het is de tweede bespreking. Het betreft een gewijzigde indicatie en volgens de claim van de fabrikant gaat het ook om nieuwe gegevens. Door de nieuwe indicatie en het beschikbaar komen van nieuwe data wordt cetuximab in de eerstelijns behandeling van mCRC nu nogmaals beoordeeld. Ook is de context van de behandeling sinds de eerste beoordeling gewijzigd. Omdat in 2012 dit middel al beoordeeld is door de CFH, is afgesproken dat voor deze beoordeling een FT en een KCR nu voldoende is.

Aan de commissie wordt ter overweging gegeven om aan de FIRE-3 studie geen conclusies te verbinden in de beoordeling. Argumenten hiervoor zijn:

- De CALGB SWOG studie met vergelijkbare opzet is nog lopend en laat (in Abstracts) vergelijkbare PFS en OS zien met cetuximab versus bevacizumab;
- Met het gerapporteerde verschil in overleving in de FIRE-3 studie (7,5 maand) alleen is gelijke waarde moeilijk te verdedigen;
- De comparator FOLFIRI + bevacizumab is minder gebruikelijk.

Dit betekent dat de gelijke therapeutische waarde van cetuximab ten opzichte van bevacizumab vervalt. Tevens wordt aan de commissie voorgelegd of zij zich kunnen vinden in de conclusie minderwaarde voor cetuximab in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie, ondanks dat in de dagelijkse praktijk deze combinatie wel gegeven wordt?

Discussie

De commissie is het eens om de conclusies te beperken tot cetuximab:

1. in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen (meerwaarde t.o.v. FOLFIRI);
2. in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) een therapeutische minderwaarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

De commissie is het eens met de in de Inleiding genoemde argumenten om geen conclusies te verbinden aan de FIRE-3 studie, met uitzondering van het laatste argument dat de comparator FOLFIRI+bevacizumab minder gebruikelijk is. Voor het overige wil de commissie de bevacizumab kwestie laten rusten. De commissie voegt daaraan toe dat over de FIRE-3 studie onbeantwoorde vragen bestaan, die een conclusie bemoeilijken. De studie heeft immers het primaire eindpunt (significant verschil in objectieve respons rate) niet gehaald, maar toch een significant en groot verschil in algehele overleving gerapporteerd. Het kan niet worden uitgesloten dat in de CALGB SWOG studie, met mogelijk betere methodologische kwaliteit, de conclusies uit de FIRE-3 studie niet zullen worden bevestigd. De commissie besluit om geen conclusie te verbinden aan de FIRE-3 studie (cetuximab+FOLFIRI versus bevacizumab+FOLFIRI), De resterende conclusies zijn als volgt besproken.

Ad 1. Door de werkwijze van de EMA, die periodiek een update van de EPAR doet, is de bijgewerkte analyse van de CRYSTAL studie nog niet in het EPAR opgenomen. Ofschoon formeel nog niet gepubliceerd zijn deze gegevens in een uitgebreid onderzoeksverslag door MerckSerono bij het Zorginstituut aangeleverd in een vorm waaruit in het openbaar mag worden geciteerd. Het is daarom verdedigbaar om deze gegevens in de beoordeling mee te nemen. De commissie blijft bij de conclusie dat cetuximab in combinatie met FOLFIRI een meerwaarde heeft boven FOLFIRI alleen.

Ad 2. Een commissielid overweegt een nuancering aan te brengen voor de combinatie FOLFOX en CAPOX. Een mogelijkheid is om het oordeel therapeutische meerwaarde voor de FOLFOX versus cetuximab te geven en minderwaarde voor de CAPOX versus cetuximab. De onderbouwing hierbij is dat het bewijs voor de combinatie met FOLFOX wat uitgebreider is dan dat voor de combinatie met CAPOX. Uit een post-hoc analyse in de COIN studie blijkt specifiek geen voordeel voor de combinatie met CAPOX. Echter er is consensus dat een eventueel oordeel 'meerwaarde' slechts zou berusten op een cumulatie van indirect bewijs en niet op rechtstreeks bewijs voor cetuximab+FOLFOX. De subgroepsanalyse van het COIN onderzoek (subgroepen 'fluorouracil-based' en 'capecitabine-based') wordt onvoldoende bevonden als bewijs voor meerwaarde van cetuximab in combinatie met FOLFOX. De conclusie blijft daarom 'minderwaarde' voor de combinatie cetuximab+ oxaliplatine bevattende chemotherapie (FOLFOX of CAPOX).

Reacties op concept brieven

Een commissielid merkt op dat de brieven ook in lijn van het rapport dienen te worden aangepast. Er zijn enkele tekstuele wijzigingen die rechtstreeks aan het Zorginstituut worden doorgegeven.

FT-rapport

Besluit

Het oordeel van de WAR over de therapeutische waarde luidt dat bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen cetuximab:

1. in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van FOLFIRI alleen;
2. in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

De commissie doet geen uitspraak over de therapeutische waarde van cetuximab in combinatie met FOLFIRI ten opzichte van bevacizumab in combinatie met FOLFIRI. Het rapport wordt op basis van deze besluiten aangepast. Bij de FIRE-3 studie wordt aangegeven dat deze wel in de beoordeling is meegenomen, maar aan de resultaten van deze studies geen conclusies c.q. uitspraken zijn verbonden. Het aangepaste rapport komt niet terug in de vergadering, maar wordt nog wel aan de twee referenten voorgelegd.

FE-beoordeling

Inleiding

Naar aanleiding van het commentaar van de fabrikant zijn er een aantal aanpassingen in de (concept) kostenconsequentieraming (KCR) gemaakt. Een van deze aanpassingen is een lagere minimum kostenconsequentie door het negatieve advies voor cetuximab in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie.

Discussie

Een commissielid geeft aan dat de fabrikant in haar reactie twee kanten op gaat. Aan de ene kant geeft de fabrikant aan dat in toenemende mate in Nederland FOLEIRI wordt gebruikt en aan de andere kant dat, wanneer het Zorginstituut therapeutische minderwaarde van cetuximab in combinatie met FOLEOX/CAPOX vaststelt, het gebruik van cetuximab dan daalt. De vraag is op welke wijze met deze opmerkingen van de fabrikant door het Zorginstituut wordt omgegaan in de KCR. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om het verwachte gebruik van cetuximab naar beneden bij te stellen op basis van het oordeel 'minderwaarde' voor cetuximab in combinatie met FOLFOX/CAPOX. Het commissielid kan uit de informatie niet opmaken op basis van welke gegevens de berekeningen zijn gemaakt. Het Zorginstituut licht toe dat deze berusten op de aanname dat de verhouding cetuximab/panitumumab gelijk is in het geval dat cetuximab wordt toegepast in combinatie met FOLFOX/CAPOX, maar 10%/90% wordt in geval van

minderwaarde i.c.m. FOLFOX/CAPOX. Ook bij de bijstelling van het percentage blijft het gebruik boven de 2,5 miljoen euro. De commissie adviseert om deze berekening aan te houden en verder in het rapport niet in te gaan op de aanname dat percentages voor de marktpenetratie anders zijn wanneer FOLFIRI meer wordt gebruikt. In de antwoordbrief aan de fabrikant dient aangegeven te worden dat het Zorginstituut meegaat in de berekening van het 10/90% scenario als gevoeligheidsanalyse, maar niet in de argumentatie van de fabrikant dat het gebruik van FOLFIRI kan toenemen.

FE-beoordeling

Besluit

De WAR oordeelt dat rekening houdend met een jaarlijkse toename van 2% van het aantal 50 mCRC patiënten en een geschatte marktpenetratie van 6 tot 30% in het 3e jaar na deze beoordeling de geschatte geneesmiddelenkosten van cetuximab in mCRC ca. € 2,5 tot € 12,5 miljoen zullen bedragen. Indien cetuximab buiten de eerstelijnsindicatie, conform de registratie, ook in latere behandelijnen wordt ingezet, dan zullen de geneesmiddelenkosten hoger uitvallen. De aangepaste brief aan de fabrikant wordt nog aan een referent voorgelegd voordat deze wordt verstuurd.

Uit de notulen van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad van 24 februari 2014

Agendapunt 5

cetuximab (Erbix®), T=0

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Voor de deelindicatie eerste- en tweedelijnsbehandeling heeft de CFH in 2012 therapeutische minderwaarde vastgesteld voor cetuximab + chemotherapie alleen.

De claim van de fabrikant is overlevingsvoordeel bij een eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie al dan niet in combinatie met bevacizumab.

De nieuwe onderbouwing van de claim en de aanscherping van de indicatie tot RAS-wild type (in plaats van KRAS exon 2-wild type) patiënten is gebaseerd op niet-gepubliceerde gegevens. Tevens bevatte het dossier een recent Chinees onderzoek (Ye et al. 2013). Discussie

Het voorstel van een van de commissieleden is om de suggestie van één van de referenten over te nemen om de fabrikant te vragen naar de resultaten van de FIRE-3 studie en de publicatie daarvan. Het CVZ vult hierbij aan dat wellicht bij de tweede bespreking ook de gegevens van de EPAR beschikbaar zijn die dan bij de beoordeling kunnen worden meegenomen. Er vindt een uitgebreide discussie plaats. In deze discussie wordt naar voren gebracht dat de informatie onvolledig is en niet voldoende om een integrale beoordeling te kunnen doen. Zo is er geen peer review data beschikbaar.

In het dossier kan de claim van de fabrikant niet worden beoordeeld. De Chinese studie is hiervoor niet geschikt want dit onderzoek geeft slechts overlevingsuitkomsten voor die patiënten die alsnog in aanmerking komen voor resectie van levermetastasen. Bovendien zijn belangrijke patiëntkenmerken ongelijk verdeeld over de behandelarmen. Op basis van de studie van Ye et al. is de commissie van mening dat behandelarm B wel slechtere resultaten laat zien, maar dit is prognostisch gezien een slechtere groep. Het resultaat is dus niet zondermeer te verklaren door de toevoeging van cetuximab, maar kan ook komen door de vanaf het begin af aan slechtere prognose. De studie toont aan dat wanneer een patiënt geopereerd wordt hij/zij langere kans op overleving heeft. Het betreft circumstances evidence. Deze studie alleen is daarom niet te gebruiken voor de beoordeling van de claim van de fabrikant. Besloten wordt daarom om de aandacht voor de studie van Ye et al., in het rapport te beperken en het FT-rapport niet verder te bespreken.

KCR

Gezien het feit dat het FT-rapport niet kan worden beoordeeld wordt ook de KCR niet behandeld.

Besluit

De commissie besluit dat er onvoldoende kwalitatief onderzoek is om de beoordeling te doen. Aan de fabrikant wordt een brief gestuurd waarin dit wordt toegelicht.

De commissie stuurt de rapporten niet naar veldpartijen en de rapporten worden ook niet openbaar gemaakt.

Voordat de brief wordt uitgestuurd, wordt deze aan de referenten voorgelegd.