

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014157924

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 panitumumab (Vectibix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom

Onze referentie
2014157924

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de initiële beoordeling van panitumumab (Vectibix®) bij eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd coloncarcinoom afgerond. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de beoordeling.

Panitumumab is een specialistisch geneesmiddel dat is geregistreerd voor meerdere indicaties. Deze beoordeling gaat over de volgende indicatie: "de behandeling van patiënten met wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC):

- in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX (o.a. 5-fluorouracil en oxaliplatine)
- in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI (o.a. 5-fluorouracil en irinotecan) bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan)"

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 de afweging van gunstige en ongunstige effecten is geconcludeerd voor panitumumab:

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 de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014157924

Mede gezien de argumenten dat de eerstelijns behandeling met panitumumab in combinatie met FOLFOX geassocieerd is met een significant langere algehele en progressievrije overleving (het aangetoonde voordeel in mediane overleving bedroeg 5,6 maanden) is de conclusie dat er voldoende redenen zijn om panitumumab voor deze indicatie als onderdeel van het pakket te beschouwen.

De kosten van de eerstelijns behandeling zijn in de orde van € 30.000 per behandeling. Uit de kostenprognose blijkt dat in 2016 naar schatting € 14,2 miljoen aan panitumumab zal worden uitgegeven bij de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom. Tegenover deze kosten staan geen besparingen elders of door substitutie omdat panitumumab wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met een combinatie van geneesmiddelen (FOLFOX) en er geen substitutie plaatsvindt met andere interventies. Panitumumab 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 panitumumab toegevoegd aan FOLFOX 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 panitumumab 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 panitumumab met FOLFOX 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 bezien. Hierbij zal ook panitumumab 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

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014157924

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

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 de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

Het Zorginstituut wil voor patiënten de toegang tot de combinatie van panitumumab met FOLFOX 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
2014157924

Stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

De beoordeling van de farmacotherapeutische waarde van panitumumab (indicaties: "Vectibix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC): in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX; in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan)") heeft geleid tot de volgende conclusie: 'Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX)'.

De belangrijkste argumenten daarbij zijn: Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ongemuteerd (wild type) RAS (d.w.z. ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) is behandeling met panitumumab in combinatie met gebruikelijke chemotherapie (schema FOLFOX) versus chemotherapie (FOLFOX) geassocieerd met een significant langere algehele en progressievrije overleving. Het aangetoonde voordeel in mediane algehele overleving bedroeg 5,6 maanden. De bijwerkingen van panitumumab in combinatie met chemotherapie zijn ernstiger dan die van chemotherapie alleen, in het bijzonder de aan panitumumab gerelateerde huidafwijkingen. 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 panitumumab, toegepast bij de genoemde indicatie 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. Om deze redenen heeft het Zorginstituut besloten dat het niet zinvol is om voor panitumumab 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.

Noodzakelijkheid

De ziektelast van lokaal gevorderde of gemetastaseerd coloncarcinoom is hoog (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. Panitumumab wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling en dit kost ongeveer € 30.000 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.

Het Zorginstituut meent dat, 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, panitumumab aan het criterium noodzakelijkheid voldoet.

Uitvoerbaarheid

Het Zorginstituut concludeert dat opname van panitumumab in het pakket haalbaar en houdbaar is. Zij baseert dat op de volgende argumenten. Geschat wordt dat in 2016 € 14,2 miljoen aan panitumumab zal worden uitgegeven bij de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom. In de bijgevoegde kostenprognose is de onderbouwing van dit bedrag gegeven. Deze kostenprognose is in de WAR besproken. Panitumumab wordt toegevoegd aan chemotherapie (FOLFOX of FOLFIRI). Uit de consultatie kwam naar voren dat onder de beroepsgroep en patiënten draagvlak is voor de behandeling met panitumumab. 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 panitumumab 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.

Het Zorginstituut meent dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014157924

Farmacotherapeutisch rapport panitumumab (Vectibix) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom (eerstelijnsbehandeling)

- 5 De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel panitumumab (Vectibix®) concentraat voor oplossing voor infusie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met chemotherapie (schema's als CAPOX, FOLFOX, CAPIRI en FOLFIRI). Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.
- 10 - Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

Panitumumab (Vectibix®) 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

15 **Geregistreerde indicatie.** "Vectibix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC): in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX, in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan)". Panitumumab is daarnaast geregistreerd voor de behandeling van patiënten met wild-type RAS gemetastaseerd

20 colorectaal carcinoom (mCRC) als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.

Dosering. 6 mg/kg lichaamsgewicht eens per twee weken, eventueel dosisaanpassing in geval van ernstige (\geq graad 3) dermatologische reacties.

25 **Werkingsmechanisme.** Panitumumab is een volledig humaan monoklonaal IgG₂-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (CHO) via recombinant DNA-technologie. Panitumumab bindt aan de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), wat resulteert in o.a. inhibitie van celgroei, inductie van apoptose en afgenomen productie van vasculair endotheliale groeifactor (VEGF).

30 **Bijzonderheden.** Bewijs van de wild-type RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met panitumumab wordt aangevangen. Panitumumab is met 'conditional approval' geregistreerd en valt onder 'additionele monitoring' van de farmacovigilantierisico-beoordelingscommissie PRAC van EMA.

Samenvatting therapeutische waarde

35 **Gunstige effecten.** Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ongemuteerd (wild type) RAS (d.w.z. ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) is behandeling met panitumumab in combinatie met gebruikelijke chemotherapie (schema FOLFOX) versus chemotherapie geassocieerd met een significant langere algehele en progressievrije overleving. Het aangetoonde voordeel in mediane algehele overleving bedroeg 5,6 maanden. Bij mutant KRAS

40 was behandeling met panitumumab in combinatie met FOLFOX geassocieerd met een verslechtering van de algehele en progressievrije overleving. Bij tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ongemuteerd KRAS (exon 2) was behandeling met panitumumab in combinatie met het chemotherapieschema FOLFIRI versus chemotherapie geassocieerd met een significante verbetering van de progressievrije overleving met 1,8 maanden, zonder significante verschillen in algehele overleving.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen van panitumumab in combinatie met chemotherapie zijn ernstiger dan die van chemotherapie alleen, in het bijzonder de aan panitumumab gerelateerde huidafwijkingen.

Ervaring. De ervaring met panitumumab is voldoende maar beperkter dan die met oxaliplatine, fluoropyrimidinen en irinotecan.

Toepasbaarheid. Bewijs van wild-type RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met panitumumab wordt ingesteld. Onderzoek naar de positief en negatief voorspellende waarde van de gebruikelijke diagnostische test voor RAS (KRAS en NRAS) is nodig zodat het aantal patiënten dat ten onrechte behandeld wordt met panitumumab kan worden geschat.

Gebruiksgemak. Panitumumab wordt voorafgaande aan de chemotherapie als extra infusie intraveneus toegediend, waardoor het gebruiksgemak minder is dan bij chemotherapie zonder panitumumab.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

1. Aandoening

Ontstaanswijze.¹⁻⁶ Het dieet is de belangrijkste etiologische factor, gevolgd door roken. Andere risicoverhogende factoren zijn o.a. inflammatoire darmziekten en een voorgeschiedenis van een eerdere maligniteit. Bij 5-10% van de gevallen speelt erfelijkheid een rol.

Symptomen.¹⁻⁶ Klachten die passen bij colorectaal carcinoom zijn bloedverlies per anum, ijzergebreksanemie, 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).

Prevalentie/incidentie. De 10-jaarsprevalentie van colorectaal carcinoom op 1 januari 2012 was, volgens gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie, 63.000.⁷ Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 13.000 nieuwe patiënten vastgesteld.⁴⁻⁶ Dit aantal zal naar verwachting stijgen tot ongeveer 17.000 in 2020. Bij ongeveer 1 op de 3 patiënten met colorectaal carcinoom gaat het om een rectumcarcinoom. In Nederland staat het colorectaal carcinoom zowel bij mannen als bij vrouwen op de derde plaats van de oncologische aandoeningen qua incidentie en 90% van de patiënten is 55 jaar of ouder.

Ernst/prognose. De sterfte binnen vijf jaar na diagnose van coloncarcinoom en rectumcarcinoom was 61% over de periode 2006-2010.⁸ Voor colorectaal carcinoom neemt evenals voor andere maligniteiten de overlijdenskans in de tijd af, zodat kanker in toenemende mate een chronische aandoening genoemd mag worden. Een toename in de incidentie ging gepaard met een nagenoeg stabiele mortaliteit.⁹

KRAS, NRAS en RAS. Het eiwitproduct van het KRAS-proto-oncogen (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) is een centrale downstream signaaltransducer van EGFR. Bepaalde mutaties van het KRAS-gen leiden via constitutieve activering van het KRAS-eiwit tot verhoogde proliferatie, celoverleving en de productie van pro-angiogenetische factoren. Sinds de registratie van panitumumab is uit (her-)analyse van trials duidelijk geworden dat behalve KRAS (exon 2) ook meer zeldzame KRAS mutaties (exon 3, 4) en in NRAS en BRAF, belangrijk zijn voor eventuele respons op therapie¹⁰, maar niet voor overleving per se¹¹.

Behandeling. Bij gemetastaseerde ziekte (stadium IV) bestaat de behandeling voornamelijk uit medicamenteuze therapie, soms in combinatie met bestraling of operatie (ook resectie van metastasen) om tumor-gerelateerde klachten te bestrijden. Chirurgische resectie blijft de 'gouden standaard' maar de meeste patiënten met stadium IV komt hiervoor niet aanmerking omdat de tumor niet resectabel is.

Van de richtlijnen 'Coloncarcinoom' en 'Rectumcarcinoom' uit 2008 is momenteel een herziening in concept beschikbaar. In de concept-richtlijn wordt in de behandeling een onderscheid gemaakt tussen patiënten met primair resectabele metastasen (doel van de behandeling: curatie), primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen na voldoende respons op systemische therapie (doel van de behandeling: curatie), en permanent irresectabele metastasen (doel van de behandeling: levensverlenging met behoud of verbetering van kwaliteit van leven). Ook in de Europese ESMO richtlijn wordt o.a. dit onderscheid gemaakt.¹ De meerwaarde van resectie in combinatie met de huidige beschikbare systemische chemotherapie boven alleen chemotherapie is niet onderzocht in gerandomiseerde of prospectieve studies. Grote en goed opgezette observationele onderzoeken geven echter aanwijzingen voor een grotere 5-jaarsoverleving met systemische chemotherapie gevolgd door resectie dan met alleen chemotherapie.^{12,13} Daarnaast zijn er lokale (vasculaire en niet-vasculaire) behandelingsmogelijkheden en lokaal ablatieve thermale therapie.⁶

Systemische chemotherapie. In gerandomiseerd onderzoek zijn de volgende chemotherapeutica werkzaam en/of effectief gebleken: de fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine), oxaliplatine en irinotecan. De meest gebruikelijke chemotherapieschema's die in de huidige internationale en nationale richtlijnen¹⁻⁵ en in de adviezen van de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen van de beroepsgroep (CieBOM)¹⁴ worden aanbevolen zijn hierop gebaseerd. Dit betreft schema's als FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI en CAPIRI. De effectiviteit van capecitabine- en 5FU-bevattende chemotherapieschema's was, in een non-inferioriteitsstudie, onderling vergelijkbaar.¹⁵ Bij patiënten die oxaliplatine- of irinotecan-bevattende chemotherapie niet verdragen zijn alternatieven 5-FU/LV en uracil in combinatie met tegafur en leucovorin (UFT/LV). Daarbij geeft 5-fluorouracil in combinatie met irinotecan als continue infusie minder bijwerkingen dan als bolus infusie. Er bestaat op grond van effectiviteit en toxiciteit geen voorkeur voor schema's gebaseerd op oxaliplatine of irinotecan. De effectiviteit van capecitabine was in een gerandomiseerde studie vergelijkbaar met die van 5-FU/LV¹⁶ en ging in een andere studie gepaard met minder ziekenhuisopnamedagen en bijwerkingen¹⁷. Ook was de effectiviteit van FOLFOX en CAPOX gelijkwaardig in een fase III studie bij 140 patiënten van 70 jaar of ouder.¹⁸ Er bestaat dan ook een voorkeur voor behandeling met orale fluoropyrimidinen (CAPOX en CAPIRI schema) boven intraveneuze fluoropyrimidine-bevattende schema's.⁶

Targeted therapie. Hiermee wordt een groep geneesmiddelen bedoeld waaronder bevacizumab en aflibercept (antilichamen tegen de vasculair endotheliale groeifactor VEGF), cetuximab en panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactor receptor EGFR) en regorafenib (een tyrosine kinaseremmer). Toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX resulteerde in een significante toename van de progressievrije, maar niet de algehele overleving.^{14,19,20}

In de concept-richtlijn 'Colorectaal carcinoom'¹⁷ van het Integraal Kankercentrum Nederland wordt voor patiënten met *primair resectabele metastasen*, vooral als deze eerder behandeld zijn geweest met adjuvante therapie voor een stadium II/III coloncarcinoom, een terughoudend medicamenteus beleid geadviseerd.

Voor patiënten met *primair irresectabele maar potentieel resectabele levermetastasen* wordt in de concept-richtlijn behandeling aanbevolen met tenminste een doublet chemotherapie in combinatie met targeted therapie. In de richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor cetuximab, panitumumab of bevacizumab. Deze aanbeveling was hoofdzakelijk gebaseerd op prospectieve studies waarin hogere remissiepercentages met toevoeging van anti-EGFR antilichamen of bevacizumab aan chemotherapie zijn gezien, deels in subgroepen, en op abstracts van lopend onderzoek. Met triplet chemotherapie zijn hoge remissie-, secundaire resectie-overlevingspercentages gezien.²¹ Twee vergelijkende studies met FOLFOXIRI versus FOLFOX lieten conflicterende resultaten zien (significante verschillen in progressievrije en algehele overleving in de ene studie²², niet in de andere²³). In de concept-richtlijn wordt de hoeveelheid beschikbaar onderzoek nog onvoldoende geacht om FOLFOXIRI nu als het meest optimale schema te beschouwen.

Voor patiënten met *primair irresectabele metastasen* doet de concept-richtlijn de volgende aanbeveling: 'Voor patiënten die niet in aanmerking lijken te komen voor secundaire resectie van metastasen, en bij wie geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd, maar die in goede conditie verkeren en daardoor voor meerdere behandellijnen in aanmerking lijken te komen, is chemotherapie plus bevacizumab de standaard eerstelijnsbehandeling.'

De CieBOM merkte in 2011 op dat voor een goede beoordeling van de waarde van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie bij deze groep patiënten, de toevoeging van dit EGFR-antilichaam zou moeten worden vergeleken met chemotherapie in combinatie met bevacizumab.²⁴ De CieBOM gaat echter niet zover dat bevacizumab als toevoeging aan chemotherapie als de standaardbehandeling wordt bestempeld. In de thans nog geldende landelijke behandelrichtlijnen 'Coloncarcinoom' en 'Rectumcarcinoom' uit 2008 gebeurt dat ook niet.^{4,5} In de praktijk wordt bevacizumab in wisselende mate toegepast. Dit lijkt in overeenstemming met de meest recente versie van de Amerikaanse NCCN richtlijn.^{25,26} Hierin wordt in algemene zin geadviseerd dat de initiële therapie kan bestaan uit FOLFOX±bevacizumab of CAPOX±bevacizumab of, bij wild type KRAS, FOLFOX ±panitumumab. Het ligt daarom voor de hand om combinatiechemotherapie op basis van een fluoropyrimidine nog steeds als de standaardtherapie te beschouwen.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

De systemische behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom is gebaseerd op fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie met schema's als CAPOX, FOLFOX, CAPIRI en FOLFIRI. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met primair resectabele, primair irresectabele maar potentieel resectabele en primair irresectabele metastasen. Deze laatste groep is het meest uitvoerig onderzocht. De meest gebruikelijke eerstelijnsbehandeling bij deze patiënten, mits in goede conditie, is een schema als CAPOX of FOLFOX waaraan eventueel bevacizumab wordt toegevoegd. Dat betekent dat panitumumab in combinatie met deze chemotherapie vergeleken moet worden met deze chemotherapie, al dan niet in combinatie met bevacizumab.

2b. Relevante uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie wordt gedocumenteerd volgens de RECIST criteria (opgesteld door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group). De tumorrespons (Objective Response ofwel Overall Response: Complete Respons, Partiële Respons en Stabiele Ziekte) wordt eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria.^{27,28} De generieke kwaliteit van leven kan worden gemeten met de EuroQOL-5-dimensies Health State Index (EQ-5D HSI).²⁹ Hierin wordt de gezondheid beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie).

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst³⁰ van het registratiedossier, het EPAR³¹ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 1 oktober 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: panitumumab, vectibix, colorectal, metastatic, RAS, bevacizumab, irresectable. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier 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 jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias/toelichting
		aantal	kenmerken				
Panitumumab in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie							
Douillard 2010 ³² /Douillard 2013 ³³ 'PRIME' 20050203	open-label gerandomiseerd fase III (B)	1.183 gerandomiseerd, 1.060 met bekende RAS status, 512 met ongemuteerd RAS*	niet eerder behandeld gemetastaseerd colorectaal carcinoom, naar RAS*	panitumumab**+ FOLFOX4 versus FOLFOX4	tot ziekteprogressie/onacceptabele toxiciteit; dan 3 maanden follow-up	PFS (primair), OS (secundair), overige uitkomstmaten (ORR, TTR, responsduur), veiligheid, verdraagbaarheid, EQ-5D	open-label/heranalyse (KRAS exon 2, 3, 4 en NRAS exon 2,3 en 4 en BRAF exon 15) van Douillard 2010 ³² ; statistiek met gestratificeerde log-rank test en bevestigd met o.a. multivariate Cox proportional hazards model en propensity-score analyse.
Bevacizumab in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie							
Hurwitz, 2004 ^{34,35}	open-label gerandomiseerd fase III (B)	923	gemetastaseerd colorectaal carcinoom* (leeftijd >65 jaar en/of vooraf radiotherapie, ECOG 0-1)	bevacizumab + IFL (n=402) vs. placebo + IFL (n=411)	bevacizumab + IFL 20,3 m placebo+ IFL 15,6 m	OS (primair) PFS ORR (CR, PR), responsduur QoL	voortijdig gestaakt o.b.v. een vooraf opgestelde stopregel; na progressie kreeg 50% van de patiënten chemotherapie; heranalyse in 2009 bevestigde effect op OS ongeacht KRAS
Saltz 2008 ¹⁹ N016966	open-label gerandomiseerd placebo-gecontroleerd 2x2 'factorial' †‡ (B)	1.400	gemetastaseerd colorectaal carcinoom (ECOG 0-1)	bevacizumab+ chemotherapie‡ versus placebo‡+ chemotherapie‡	primaire analyse 15,6 m OS-analyse: 27,6 m	TTP, respons, OS	
Wagner, 2009 ³⁶	Cochrane review met meta-analyse# van open-label gerandomiseerde onderzoeken (B)	2.526 in 4 onderzoeken#	gemetastaseerd colorectaal carcinoom*	bevacizumab+ chemotherapie vs. chemotherapie	verschillend per onderzoek	TTP, respons, OS	de meta-analyse omvatte o.a. studies met bevacizumab ¹ _{9,34,37,38} , maar niet panitumumab
Tebbutt, 2010 ³⁹	open-label gerandomiseerd (B)	471	gemetastaseerd colorectaal carcinoom* (ECOG 0-2)	capecitabine vs capecitabine + bevacizumab vs capecitabine + bevacizumab + mitomycin	31 m	TTP, respons	verscheen na het Cochrane-review ³⁶

FOLFOX4: fluorouracil, leucovorin, oxaliplatine; cycli van 2 weken, op dag 1: oxaliplatine 85 mg/m² + leucovorin 200 mg/m² racemaat (of l-leucovorin 100 mg/m²) per infuus, gevolgd door 5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. bolus en 600 mg/m² continu infuus gedurende 22 uur, dag 2: hetzelfde als dag 1 maar zonder oxaliplatine.

PRIME: Panitumumab Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, een maat voor de algemene conditie van de patiënt
 RAS: rat sarcoma
 KRAS: Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue
 NRAS: neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homologue
 * Een RAS mutatie was aanwezig als er minstens één van de volgende vooraf gespecificeerde mutaties aanwezig was: mutatie in KRAS exon 2, KRAS exon 3, KRAS exon 4, NRAS exon 2, NRAS exon 3 en NRAS exon 4. Sequentie-analyse gebeurde volgens een vooraf opgesteld testplan met zg. bidirectionele Sanger sequencing en opnieuw getest met zg. WAVE-gebaseerde Surveyor Scan kits (Firma Transgenomic) en onderzoekers in het testlaboratorium waren niet op de hoogte van de toewijzing van de behandeling en van uitkomsten van de behandeling. Van de 1.183 gerandomiseerde patiënten waren er 1.096 (96% eerder geëvalueerd voor KRAS exon 2 (656 zonder KRAS exon 2 mutaties). RAS status was bekend voor 1.060 van de 1.183 patiënten (90%) van wie 512 (48%) nongemuteerd RAS tumorweefsel hadden en 548 (52%) een mutatie in KRAS of NRAS exon 2,3 of 4.
 ** panitumumab 6 mg/kg intraveneus elke 2 weken gedurende 1 uur, voorafgaand aan FOLFOX4
 † opgezet als vergelijking CAPOX vs. FOLFOX, later bevacizumab+CAPOX/FOLFOX vs. placebo+ CAPOX/FOLFOX
 ‡ geplande subgroep-vergelijking: bevacizumab+CAPOX vs. placebo+CAPOX, bevacizumab+FOLFOX vs. placebo+FOLFOX. Na staken van een van de componenten i.v.m. bijwerkingen werd behandeling met de overige componenten voortgezet.

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

1^e auteur en jaar van publicatie [ref] reden van verwerpen/toelichting

Schwartzberg 2013 'PEAK'	posterpresentatie, fase 2 studie /Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase 2 study of FOLFOX6+panitumumab or bevacizumab as 1st-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC).
-----------------------------	---

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report Vectibix. International non-proprietary name: panitumumab. Procedure No. EMEA/H/C/000741/II/0050 ³¹	European Medicines Agency EMA, Londen
Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie 2.0 ⁴	Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra; CBO
Rectumcarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 2.1 ⁵	Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra; CBO
EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients ⁴³	European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC
Primary colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up ¹	European Society for Medical Oncology ESMO
NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer ^{25,26}	National Comprehensive Cancer Network NCCN
Weeraratne 2011 ⁴⁴	Analyse van immunogeniciteit (anti-panitumumab-antilichamen) met gegevens van vier registratie-onderzoeken (fase II en III)

5

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

15 **Evidentie.** Eerstelijnsbehandeling. *Panitumumab in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie*³² met heranalyse naar RAS-status³³.

5 In het open gerandomiseerde multicentrum fase III onderzoek 20050203 (PRIME: Panitumumab
Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to
Determine Efficacy) is de werkzaamheid van panitumumab in combinatie met chemotherapie
onderzocht bij 1.183 niet eerder voor hun gemetastaseerde ziekte behandelde patiënten met
10 gemetastaseerd colorectaal carcinoom.³² Patiënten werden gerandomiseerd naar panitumumab in
combinatie met 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatine (FOLFOX) dan wel FOLFOX alleen. Van de
patiënten met evalueerbaar tumorweefsel (n=1.096, 93%) had 55% wild type KRAS (Kirsten rat
sarcoma viral oncogene homologue). De belangrijkste karakteristieken van de onderzochte
15 patiënten met wild type KRAS waren gelijk verdeeld over de groepen met en zonder panitumumab.
Het ging daarbij om de verdeling van de lokalisatie van de primaire tumor (colon of rectum), tijd
sinds eerste diagnose, tijd sinds eerste metastasen, lokalisatie en aantal van de metastasen,
algehele conditie (ECOG performance status) en tumormerkers (gehalten van het chorion-embryo-
antigeen en lactaat dehydrogenase). Er waren binnen de groep met wild type KRAS minder
20 vrouwen in de panitumumab+FOLFOX-arm dan in de FOLFOX arm (33% vs 38%).

15 Na de oorspronkelijke registratie van panitumumab is duidelijk geworden dat behalve mutaties in
het KRAS-exon 2, ook overige KRAS mutaties (exon 3, 4) en NRAS-mutaties (neuroblastoma RAS
viral (v-ras) oncogene homologue), namelijk in exon 2, 3 en 4, een medebepalende factor zijn voor
het optreden van een respons op behandeling met EGFR antilichamen. Dit vormde de basis voor
20 een heranalyse waarin de gegevens van het PRIME-onderzoek kon de RAS status (d.w.z. zowel
KRAS- als NRAS-status) bepaald worden bij 1.060 (90%) van de 1.183 oorspronkelijk
gerandomiseerde patiënten. Van 512 patiënten was het tumorweefsel ongemuteerd voor RAS
(ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS). Binnen deze subgroep zijn de uitkomsten apart
geëvalueerd. Dit was een post-hoc subgroepanalyse, dus gepland na de randomisatie van
25 patiënten, maar wel voor de genetische analyse van de RAS-status ('prospective retrospective') en
op basis van een biologisch plausibele motivering. Deze subgroep-analyse vormde de basis voor
de recent gewijzigde geregistreerde indicatie.

30 De uitkomsten van de oorspronkelijke analyse aangevuld met de recente subgroep-analyse naar
RAS-status zijn weergegeven in tabel 4.

35 In de oorspronkelijke analyse met data-afkap op 29 augustus 2009 waren 54% van de onderzochte
patiënten overleden. Bij patiënten met ongemuteerd KRAS (exon 2) was behandeling met
panitumumab in combinatie met FOLFOX versus FOLFOX alleen geassocieerd met een significante
verbetering van de progressievrije overleving met mediaan 1,6 maanden (9,6 versus 8,0 maanden,
p=0,02) en een niet-significante verbetering van de mediane algehele overleving met 4,2 maanden
(zie tabel 4). Bij patiënten met gemuteerd KRAS was behandeling met panitumumab juist
geassocieerd met kortere progressievrije en algehele overleving, maar deze verschillen waren niet
40 significant (voor gegevens zie de publicatie).

45 In de bijgewerkte analyse met data-afkap op 24 januari 2013 waren 82% van de onderzochte
patiënten overleden. In deze bijgewerkte dataset met langere vervolgduur was behandeling met
panitumumab in combinatie met FOLFOX versus FOLFOX, bij patiënten met ongemuteerd KRAS
(exon 2), geassocieerd met een significante verbetering van de mediane algehele overleving met
4,4 maanden (zie tabel 4). Bij de 512 patiënten met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS exon 2
en ongemuteerd NRAS exon 2, 3 en 4) was behandeling met panitumumab in combinatie met
FOLFOX versus FOLFOX geassocieerd met een significante verbetering van de mediane algehele
overleving met 5,6 maanden en van de progressievrije overleving met 2,2 maanden (zie tabel 4).

Tabel 4. Gunstige effecten van panitumumab in combinatie met FOLFOX4 versus FOLFOX4 alleen, voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en wild type KRAS, na behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, in onderzoek 20050203 (PRIME), met heranalyse naar RAS-status³¹⁻³³

	<i>panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)</i>	<i>FOLFOX4 (n = 331)</i>
<i>Oorspronkelijke analyse</i>		
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
PFS, mediaan, maanden [95% BI]	10,0 [9,3 - 11,4]	8,6 [7,5 - 9,5]
verschil, maanden	1,6	
hazard ratio [95% BI], p	0,80 [0,67 - 0,95], p=0,02	
<i>secundaire uitkomstmaat</i>		
OS, mediaan, maanden [95% BI]	23,9 [20,3 - 28,3] †	19,7 [17,6 - 22,6] †
verschil, maanden	4,2	
hazard ratio [95% BI], p	0,88 [0,73 - 1,06], p=0,171 †	
<i>overige uitkomstmaten</i>		
ORR, % [95% BI]	57,1 [51,5 - 62,6]	47,5 [42,0 - 53,1]
p	0,018	
<i>kwaliteit van leven</i>		
gem. EQ-5D HSI (SD)	0,778 (0,247)	0,756 (0,244)
toename HSI [95% BI] †	0,022 [0,003 - 0,041]	0,027 [0,008 - 0,046]
verschil [95% BI]	-0,005 [-0,032 - 0,006]	
<i>Her- analyse o.b.v. RAS-status</i>		
wild-type RAS#	<i>panitumumab + FOLFOX4 (n=259)</i>	<i>FOLFOX4 alleen (n=253)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
PFS, mediaan, maanden [95% BI]	10,1 [9,3 - 12,0]	7,9 [7,2 - 9,3]
verschil, maanden	2,2	
hazard ratio [95% BI], p	0,72 [0,58 - 0,90], 0,004	
<i>secundaire uitkomstmaat</i>		
overleden patiënten, n (%)	204 (79)	218 (86)
OS, mediaan, maanden [95% BI]	25,8 [21,7 - 29,7]	20,2 [17,6 - 23,6]
verschil, maanden	5,6	
hazard ratio [95% BI], p	0,77 [0,64 - 0,94], 0,009	
FOLFOX4: fluorouracil, leucovorin, oxaliplatine; cycli van 2 weken, op dag 1: oxaliplatine 85 mg/m ² + leucovorin 200 mg/m ² racemaat (of l-leucovorin 100 mg/m ²) per infuus, gevolgd door 5-fluorouracil 400 mg/ m ² i.v. bolus en 600 mg/ m ² continu infuus gedurende 22 uur, dag 2: hetzelfde als dag 1 maar zonder oxaliplatine; PRIME: Panitumumab Randomized Trial in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, een maat voor de algemene conditie van de patiënt; RAS: rat sarcoma; KRAS: Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue; NRAS: neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homologue; 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NG: niet gerapporteerd; PFS: progressievrije overlevingsduur; OS: algehele overlevingsduur; ORR: overall response rate (tumorrespons); gem. EQ-5D HSI: gemiddelde Euro-QoL-5 Dimensions Health State Index (uitgangswaarde)SD: standaarddeviatie		
* Centraal beoordeelde uitkomsten, finale analyse bij oorspronkelijke registratie, wild type KRAS.		
† Gegevens uit de EPAR bij oorspronkelijke registratie (2011) op basis van een gestratificeerde log-rank test. In de publicatie en het bijgewerkte EPAR (2013) worden de volgende uitkomsten gegeven: mediane OS [95% BI] panitumumab+FOLFOX: 23,9 [20,3 - 28,3], FOLFOX: 19,7 [17,6 - 22,6], p=0,07, eveneens op basis van een gestratificeerde log-rank test.		
# Een RAS mutatie was aanwezig als minstens één van de volgende aanwezig was: mutatie in KRAS exon 3, KRAS exon 4, NRAS exon 2, NRAS exon 3 en NRAS exon 4. Sequentie-analyse gebeurde volgens een vooraf opgesteld testplan en onderzoekers waren niet op de hoogte van de toewijzing en uitkomsten van de behandeling. Van de 1.183 gerandomiseerde patiënten waren er 1.096 (96% eerder geëvalueerd voor KRAS exon 2 (656 zonder KRAS exon 2 mutaties). RAS status was bekend voor 1.060 van de 1.183 patiënten (90%) van wie 512 (48%) ongemuteerd RAS hadden en 548 (52%) een mutatie in KRAS of NRAS. Van de oorspronkelijke populatie hadden 656 patiënten ongemuteerd KRAS exon 2 en 440 gemuteerd KRAS exon 2. Van degenen met ongemuteerd KRAS exon 2 konden er 620 succesvol getest worden voor overige RAS mutaties. Hiervan bleken er 512 met ongemuteerd RAS en 108 alsnog met gemuteerd RAS. Niet weergegeven zijn 440 patiënten met mutant-KRAS (panitumumab+FOLFOX: n=221, FOLFOX: n= 219). Niet vermeld 180 overige patiënten met ongemuteerd KRAS exon 2 maar wel overige RAS mutaties. Van 41 patiënten kon niet worden getest op additionele RAS mutaties.		
† Grenswaarde voor klinische relevantie (Minimal Clinically Informative Difference): 0,08.		

5 In de primaire analyse bleef het gunstige effect van behandeling met panitumumab+FOLFOX ten opzichte van FOLFOX in alle subgroepen bestaan, maar niet steeds met statistische significantie. Uitzonderingen hierop waren patiënten met ECOG PS 2 (d.w.z. patiënten met slechte algemene conditie) en patiënten met leeftijd \geq 75 jaar. In deze subgroepen werd een niet-significant ongunstig effect van panitumumab in combinatie met FOLFOX ten opzichte van FOLFOX op de progressievrije overleving gezien.

10 Bij 548 patiënten waren mutaties aanwezig in hetzij KRAS exon 2 hetzij in overige RAS-exonen (gepubliceerd in online-appendix³³). In deze groep patiënten met enige RAS mutatie waren de progressievrije en algehele overleving significant korter bij behandeling met panitumumab+FOLFOX (n=272) versus FOLFOX alleen (n=276). Deze resultaten waren, voor panitumumab+FOLFOX versus FOLFOX alleen, progressievrije overleving: mediaan [95% betrouwbaarheidsinterval] 7,3 [6,3-7,9] versus 8,7 [7,6-9,4] maanden, hazard ratio 1,31 [1,07-1,60], p=0,008 en algehele overleving: 15,6 [13,4 - 17,9] versus 19,2 [16,7 -21,8] maanden, hazard ratio 1,25 [1,02 -1,55], p=0,034. Binnen deze groep van 548 patiënten werd, bij 440 patiënten met alleen gemuteerd KRAS exon 2, eveneens een verkorte progressievrije overleving en algehele overleving waargenomen bij behandeling met panitumumab+FOLFOX (n=221) versus FOLFOX alleen (n=219). Ook werd een verkorting van de progressievrije overleving en van de algehele overleving waargenomen bij patiënten zonder mutaties in het KRAS exon 2 maar met mutaties in overige RAS exonen (n=108) bij behandeling met panitumumab+FOLFOX (n=51) versus FOLFOX alleen (n=57).

25 Mede in verband met deze resultaten is de combinatie van panitumumab en oxaliplatine-bevattende chemotherapie gecontra-indiceerd bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status niet bekend is.

30 *Panitumumab versus bevacizumab, beide in combinatie met chemotherapie.* Er zijn geen fase III onderzoeken gepubliceerd waarin panitumumab en bevacizumab, beide als toevoeging aan standaard eerstelijns chemotherapie, onderling rechtstreeks zijn vergeleken. In het open-label gerandomiseerde fase II onderzoek 'PEAK' wordt het effect van panitumumab+FOLFOX rechtstreeks vergeleken met dat van bevacizumab+FOLFOX bij patiënten met een wild type KRAS exon 2 tumor. Een vooraf gedefinieerd secundair eindpunt is het effect van beide behandelarmen bij patiënten met een wild type RAS tumor (KRAS exon 2 en NRAS exon 2,3,4). De resultaten zijn nog niet in de vorm van peer-reviewed publicatie beschikbaar.

40 *Panitumumab in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan.* De effectiviteit van panitumumab in combinatie met het chemotherapie schema FOLFIRI alleen onderzocht in het niet-vergelijkende fase II onderzoek 20060314 met 85 patiënten bij de oorspronkelijke registratie van panitumumab.⁴⁰ De mediane progressievrije overlevingsduur was 8,9 [95 % betrouwbaarheidsinterval] [7,6 - 14,3] maanden.

45 **Discussie.** De publicatie van Douillard et al., laat nieuwe resultaten zien van de eerder gepubliceerde PRIME studie. In een vooraf geplande analyse (post hoc, maar met biologische rationale) is naast de eerder onderzochte KRAS exon 2 mutatiestatus nu ook KRAS exon 3, 4 en NRAS exon 2,3,4 betrokken. Daarnaast is BRAF exon 15 onderzocht. Eerder was een significant verschil in progressievrije overleving (1 à 2 maanden) maar niet algehele overleving waargenomen bij behandeling met panitumumab en chemotherapie ten opzichte van alleen chemotherapie, bij patiënten met ongemuteerd KRAS exon 2. In de huidige analyse is een iets groter verschil in progressievrije overleving (ruim 2 maanden) en een groot verschil in algehele overleving (5 à 6 maanden) waargenomen bij patiënten met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS).

55 De gevonden uitkomsten zijn van een dusdanige omvang (5-6 maanden overlevingswinst) die klinisch relevant genoemd kan worden. De discrepantie tussen het sterke waargenomen effect op de algehele overleving en het veel geringere effect op de progressievrije overleving roept wel de vraag op of het gevonden verschil alleen kan toegeschreven aan de behandeling met panitumumab. Het is immers niet duidelijk welke vervolgbehandeling de patiënten in beide behandelarmen hebben ondergaan en welke invloed dit heeft gehad op de algehele overleving.

60 Sinds de oorspronkelijke publicatie van het PRIME onderzoek is het veld sterk in beweging en behalve panitumumab zijn bevacizumab, cetuximab en voortgezette behandeling met deze

therapieën beschikbaar gekomen in de landen waar het onderzoek plaats had. Aanvullende, niet-gepubliceerde gegevens van de fabrikant laten echter zien dat de tweedelijns therapieën niet wezenlijk verschillen tussen de behandelarmen met en zonder panitumumab. Patiënten die in eerste lijn behandeld waren met panitumumab+FOLFOX kregen eerder minder vaak tweedelijns chemotherapie (o.b.v. een fluoropyrimidine, oxaliplatine of irinotecan) dan patiënten die in eerste lijn met alleen FOLFOX behandeld waren (54% versus 64%). Zij kregen echter ongeveer even vaak (16% versus 13%) een bevacizumab bevattende tweedelijns therapie en minder vaak een anti-EGFR remmer (7% versus 19%, verschillen zijn niet statistisch getoetst). De discrepantie tussen het effect op de algehele overleving en de progressievrije overleving blijft dus onverklaard.

De publicatie laat een subgroepanalyse naar BRAF status zien. Met de typering naar KRAS, NRAS en BRAF hebben de onderzoekers getracht 'verrijking' ('enrichment') van de studiepopulatie te bewerkstelligen, d.w.z. deelpopulaties te identificeren waarin het effect groot of juist afwezig of zelfs nadelig is. Het is voor de klinische toepassing van panitumumab belangrijk om de juiste (deel-)populatie te behandelen. Mogelijk is de effectiviteit van panitumumab nog wat groter indien binnen de subgroep met wild type RAS de sub-subgroep zonder BRAF mutaties wordt geselecteerd. In de publicatie betreft dit echter een heel kleine groep patiënten.

Bovenstaande beperkingen in aanmerking genomen is dit onderzoek toch een sterke aanwijzing voor mogelijke overlevingswinst bij het toevoegen van panitumumab aan standaard eerstelijns chemotherapie. Idealiter wordt deze bevinding in een tweede onderzoek bevestigd voordat dit middel in de algemene oncologische praktijk en richtlijnen toepassing vindt. Behandeling met panitumumab bij een patiënt wiens weefsel ten onrechte als ongemuteerd RAS is getypeerd, kan leiden tot verkorte progressievrije en algehele overleving. Belangrijk voor de klinische praktijk is daarom de beschikbaarheid van een voldoende specifieke test voor KRAS en NRAS. De gegevens op populatieniveau met betrekking tot de specificiteit van de gebruikelijke tests laten geen conclusies daarover toe.

Conclusie. Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en ongemuteerd (wild type) RAS (d.w.z. ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) is behandeling met panitumumab in combinatie met gebruikelijke chemotherapie (schema FOLFOX) versus chemotherapie geassocieerd met een significant langere algehele en progressievrije overleving. Het aangetoonde voordeel in mediane algehele overleving bedroeg 5,6 maanden. Bij mutant KRAS was behandeling met panitumumab in combinatie met FOLFOX geassocieerd met een verslechtering van de algehele en progressievrije overleving.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van panitumumab en vergeleken behandelingen^{30-33,45,46}

	<i>panitumumab +FOLFOX, FOLFIRI</i>	<i>FOLFOX, CAPOX</i>	<i>FOLFIRI, irinotecan</i>
meest frequent	huiduitslag, acneïforme dermatitis, pruritus, erytheem, droge huid, andere huidafwijkingen, diarree, braken, obstipatie, buikpijn, moeheid, koorts, verkoudheid, anorexie, paronychia, hypokaliëmie, hypo-magnesiëmie, anemie, conjunctivitis, perifeer oedeem, gewichtsverlies, rugpijn, slapeloosheid, dyspneu, hoesten, tachycardie, blefaritis, oogirritatie, diep veneuze trombose	gastro-intestinale bijwerkingen, hematologische bijwerkingen en acute en dosis-cumulatieve neurologische bijwerkingen zoals perifere sensorische neuropathie, beenmergdepressie, stoornissen van het gezichtsvermogen, dehydratie, depressie	diarree, neutropenie, trombopenie, alopecia, koorts, leverfunctiestoornissen, huidreacties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, stomatitis
ernstig	ernstige huidtoxiciteit waaronder huidnecrose, ernstige hypomagnesiëmie, ernstige diep veneuze trombose, diarree al dan niet met dehydratie en nierfalen,	anafylactische reacties, acute neurosensorische effecten met subjectieve symptomen van dysfagie en dyspneu, huidreacties, hand-voetsyndroom, ademhalings-	dosisbeperkende diarree (soms fataal), neutropenie, anemie

infusie-gerelateerde reacties, moeilijkheden
(soms fatale) interstitiële
longziekte

- 5 **Evidentie.** Sinds de eerste registratie van panitumumab als monotherapie (2007) is het
bijwerkingenprofiel in kaart gebracht in klinisch onderzoek bij meer dan 1.500 patiënten en in de
praktijk. De bijwerkingen die bekend zijn van de EGFR als klasse, bij toevoeging aan
chemotherapie, zijn huidtoxiciteit, gastro-intestinale bijwerkingen (zoals diarree), hypokaliëmie,
hypomagnesiëmie en daarnaast moeheid en mucositis. Infusiereacties zijn bij behandeling met
10 panitumumab zelden gerapporteerd en meestal niet ernstig. Premedicatie en observatie na
toediening zijn niet geïndiceerd. Zoals bij alle therapeutische eiwitten is er bij panitumumab
theoretisch echter een kans op immunogeniciteit. Afhankelijk van de gebruikte immuno-assay en
van de gelijktijdig toegediende chemotherapie dan wel toepassing van panitumumab als
monotherapie is een incidentie van bindende antilichamen van <1,0% tot 3,8% gevonden en een
incidentie van neutraliserende antilichamen van <1,0%, zonder bewijs voor een veranderd
veiligheidsprofiel.⁴⁴
- 15 Panitumumab in combinatie met chemotherapie is geassocieerd met frequentere ernstige (graad 3,
4 en 5) bijwerkingen dan alleen chemotherapie (toename incidentie, met FOLFOX van 76% naar
88% en met irinotecan van 56% naar 75%). Deze omvatten vooral 'rash', ernstige diarree,
acneïforme dermatitis, moeheid, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie. Er werden met panitumumab
20 geen nieuwe bijwerkingen of verergering van eerder gerapporteerde bijwerkingen waargenomen
anders dan de verwachte additieve effecten van de chemotherapie. Gevallen van interstitiële
longziekte, zowel fataal als niet-fataal, zijn gemeld bij Japanse patiënten. In een aantal zeldzame
gevallen na markttoelating zijn ernstige gevallen van keratitis en keratitis ulcerosa gerapporteerd.
Met panitumumab in combinatie met chemotherapie was de proportie patiënten met wild type
25 KRAS die vanwege bijwerkingen de behandeling permanent moesten staken vergelijkbaar aan die
met chemotherapie alleen. Er waren in de onderzoeken 20050203 en 20050181 bij patiënten met
wild type KRAS aanwijzingen voor een verband tussen de ernst van de huidtoxiciteit en de
effectiviteit van panitumumab (patiënten met graad 2/4 huidbijwerkingen hadden langere
progressievrije overleving dan die met graad 1 huid-bijwerkingen).
- 30 **Conclusie.** De bijwerkingen van panitumumab in combinatie met chemotherapie zijn ernstiger dan
die van chemotherapie alleen, in het bijzonder de aan panitumumab gerelateerde huidafwijkingen.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met panitumumab en vergeleken behandelingen*

	<i>panitumumab</i>	fluorouracil	capecitabine	oxaliplatine	irinotecan
<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			X	
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X	X		X

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

- 35 Panitumumab werd in december 2007 voor het eerst in Europa geregistreerd (als monotherapie).
In september 2011 heeft de CHMP de huidige indicatie-uitbreiding goedgekeurd (positieve opinie).
In totaal zijn er volgens opgave van de fabrikant 43.500 patiënten met panitumumab behandeld,
40 waarvan circa 1.536 in combinatie met chemotherapie.
- De eerste (Nederlandse of Europese) registratie van 5-fluorouracil was in 1988, van capecitabine in
2001, van oxaliplatine in 2005 en van irinotecan in 1998.
- 45 **Conclusie.** De ervaring met panitumumab is voldoende maar beperkter dan die met oxaliplatine,
fluoropyrimidinen en irinotecan.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: In geval van acuut ontstaan of verergering van pulmonale symptomen dient de behandeling met panitumumab te worden onderbroken en dienen de symptomen onmiddellijk te worden onderzocht, in verband met gemelde gevallen van interstitiële longziekte.

Specifieke groepen: Bij patiënten met een ECOG-performance status 2 wordt afweging van de baten-risicoverhouding aanbevolen voorafgaand aan de start van de behandeling met Vectibix in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Een positieve baten-risicoverhouding is niet gedocumenteerd bij patiënten met ECOG performance status 2. Er zijn geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid vastgesteld bij oudere patiënten (> 65 jaar) die behandeld werden met Vectibix monotherapie. Er is echter een toegenomen aantal ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij oudere patiënten die werden behandeld met Vectibix in combinatie met FOLFIRI of FOLFOX chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen. Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van panitumumab door zwangeren en bij borstvoeding. Gebruik van panitumumab kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen.

Interacties: Panitumumab dient niet in combinatie met bevacizumab-bevattende chemotherapie te worden toegediend in verband met een verkorte progressievrije overlevingsduur en een verhoogd aantal sterfgevallen. Panitumumab dient niet te worden toegediend met het chemotherapieschema IFL (irinotecan/folinezuur), want bij deze combinatie werd een hogere incidentie van ernstige diarree waargenomen.

Overig: Bewijs van wild-type RAS -status (KRAS exon 2, 3, 4 en NRAS exon 2, 3, 4) is vereist voordat behandeling met panitumumab wordt ingesteld. De KRAS-mutatiestatus moet worden bepaald met een gevalideerde testmethode door een ervaren laboratorium. De meeste ziekenhuizen hanteren een kwaliteitsbewakingsprogramma voor deze test. Op dit moment ontbreken er landelijke en internationale gegevens over de positief en negatief voorspellende waarde van de gebruikelijke diagnostische test voor RAS (KRAS en NRAS) zodat het aantal patiënten dat ten onrechte behandeld wordt met panitumumab niet kan worden geschat.

Conclusie. Bewijs van wild-type RAS -status (KRAS exon 2, 3, 4 en NRAS exon 2,3,4) is vereist voordat behandeling met panitumumab wordt ingesteld. Onderzoek naar de positief en negatief voorspellende waarde van de gebruikelijke diagnostische test voor RAS (KRAS en NRAS) is nodig zodat het aantal patiënten dat ten onrechte behandeld wordt met panitumumab kan worden geschat.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van panitumumab en vergeleken behandelingen

	<i>panitumumab +FOLFOX, FOLFIRI</i>	<i>FOLFOX</i>	<i>FOLFIRI</i>	<i>CAPOX, CAPIRI</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie via infuuspomp, perifere lijn of verblijfs catheter*	fluorouracil, leucovorin en oxaliplatine per intraveneuze infusie	fluorouracil, leucovorin en irinotecan per intraveneuze infusie	capecitabine oraal, oxaliplatine, leucovorin en/of irinotecan per intraveneuze infusie	panitumumab wordt voorafgaande aan de chemotherapie als extra infusie toegediend
toedieningsfrequentie	1x per 2 weken	1x per 2 weken	1x per 2 weken		

*Panitumumab wordt toegediend als intraveneuze infusie eens per twee weken, via een infuuspomp met een laag eiwitbindend 0,2 of 0,22 micrometer in-line filter, via een perifere lijn of een verblijfs catheter. De aanbevolen infusietijd is ongeveer 60 minuten. Als de eerste infusie goed wordt verdragen kunnen daaropvolgende infusies worden toegediend in 30-60 minuten tenzij de dosis hoger is dan 1000 mg, dan dient de infusietijd ongeveer 90 minuten te zijn. De infusielijn dient voor en na toediening van panitumumab te worden gespeld met natriumchloride-oplossing om vermenging met andere geneesmiddelen of IV-oplossingen te vermijden

** afhankelijk van de dosis

Capecitabine wordt oraal toegediend (schema's CAPOX, XELOX, CAPIRI). 5- fluorouracil wordt als intraveneuze bolus in combinatie met leucovorin toegediend (5-FU/LV schema) of als intraveneuze

infusie in combinatie met leucovorin en oxaliplatine of irinotecan (FOLFOX-4 of FOLFOX-6, FOLFIRI schema). Leucovorin, oxaliplatine en irinotecan worden per intraveneuze infusie toegediend.

FOLFOX-4: cycli van 2 weken, op dag 1: oxaliplatine 85 mg/m² + leucovorin 200 mg/m² racemaat (of l-leucovorin 100 mg/m²) per infuus, gevolgd door 5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. bolus en 600 mg/m² continu infuus gedurende 22 uur, dag 2: hetzelfde als dag 1 maar zonder oxaliplatine.

FOLFIRI: cycli van 2 weken, op dag 1: irinotecan 180 mg/m² intraveneus, leucovorin 400 mg/m² racemaat (of l-leucovorin 200 mg/m²) en 5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. bolus, gevolgd door 5-fluorouracil 2.400 mg/m² continu infuus gedurende 22 uur. **XELOX:** cycli van 3 weken, op dag 1: oxaliplatine 130 mg/m² per 2-uurs infusie en vanaf dag 1: capecitabine (Xeloda®) oraal 1000 mg tweemaal daags in week 1 en 2 gevolgd door een week rust.

Conclusie. Panitumumab wordt voorafgaande aan de chemotherapie als extra infusie intraveneus toegediend, waardoor het gebruiksgemak minder is dan bij chemotherapie zonder panitumumab.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Panitumumab+chemotherapie geeft een bewezen meerwaarde ten opzichte van chemotherapie alleen en ten opzichte van chemotherapie+bevacizumab bij patiënten met wild type RAS mCRC. Zowel op basis van directe als ook indirecte vergelijking leidt panitumumab+chemotherapie bij deze patiënten tot een mediane OS die langer is dan met de huidige standaard therapie.(...) Dit is van grote klinische relevantie ook ten opzichte van bevacizumab+chemotherapie. Om reden van (...) de aanwezigheid van een biomarker, waardoor 50% van de patiënten met gemuteerd RAS mCRC onnodige en een voor hen niet-werkende therapie bespaard wordt en aangewezen plaats in de eerste en tweede behandelrij bij mCRC patiënten zoals beschreven in de meest recente landelijke behandelrichtlijnen van de beroepsgroep verdient panitumumab in combinatie met chemotherapie in eerste en tweede lijn een positieve beoordeling.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Aangetoonde gunstige effecten van panitumumab in combinatie met standaard eerstelijnschemotherapie zijn een overlevingsvoordeel van 5,6 maanden ten opzichte van alleen chemotherapie, bij ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS). In de tweede lijn is alleen een significant verlengde progressievrije overleving bij ongemuteerd KRAS aangetoond. Toevoeging van panitumumab aan chemotherapie leidt tot additionele bijwerkingen, vooral huidafwijkingen.

Het vermijden van onnodige en potentieel schadelijke behandeling met panitumumab bij patiënten die een mutatie in het NRAS (maar niet KRAS) hebben, is een belangrijk voordeel. Omdat prospectieve gegevens over de diagnostische accuratesse (positief en negatief voorspellende waarde) van de KRAS-0 en NRAS tests in de Nederlandse praktijk ontbreken, kan echter geen uitspraak worden gedaan over de omvang van dit mogelijke voordeel.

De ervaring met panitumumab is voldoende en gelijk aan die met oxaliplatine, en geringer dan die met fluoropyrimidinen en irinotecan. Bewijs van de wild-type RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met panitumumab wordt ingesteld. Panitumumab wordt toegediend via intraveneuze infusie. Het gebruiksgemak van panitumumab is vergelijkbaar met dat van bevacizumab en cetuximab. Panitumumab wordt voorafgaande aan de chemotherapie als extra infusie intraveneus toegediend.

Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie (FOLFOX).

5. Literatuur

- 5 1. Schmolli 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.
- 10 2. 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.
- 15 3. 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.
- 20 4. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra, CBO. Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie 2.0. VIKC, 2008. Geraadpleegd in February 2011 via www.oncoline.nl.
- 25 5. 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.
- 30 6. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectaal carcinoom. Concept: juli 2013. www.oncoline.nl, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.oncoline.nl.
- 35 7. Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. www.cijfersoverkanker.nl, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.cijfersoverkanker.nl.
- 40 8. Centraal Bureau voor de Statistiek. De Nederlandse samenleving, 2010. Voorburg/Heerlen: CBS, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.cbs.nl.
- 45 9. van Steenbergen LN, Lemmens VE, Louwman MJ, et al. Increasing incidence and decreasing mortality of colorectal cancer due to marked cohort effects in southern Netherlands. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:145-52.
- 50 10. Blanke CD, Goldberg RM, Grothey A, et al. KRAS and colorectal cancer: ethical and pragmatic issues in effecting real-time change in oncology clinical trials and practice. *Oncologist* 2011;16:1061-8.
- 55 11. Mouradov D, Domingo E, Gibbs P, et al. Survival in stage II/III colorectal cancer is independently predicted by chromosomal and microsatellite instability, but not by specific driver mutations. *Am J Gastroenterol* 2013;
- 60 12. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011;29:1083-90.
13. 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.
14. 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.
15. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008;19:1720-6.
16. Van CE, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
17. Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.
18. Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:60-4.
19. 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.
20. 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.
21. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420-5.
22. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
23. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.
24. 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.
25. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, III, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:778-831.
26. Benson AB, III, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:141-52.
27. 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.
28. 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.
29. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-108.
30. CHMP/EMA. SPC panitumumab (Vectibix). Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
31. CHMP/EMA. Assessment report. Vectibix. International non-proprietary name: panitumumab. Procedure number: EMEA/H/C/000741/II/0050. Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500148667.pdf.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, 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;28:4697-705.
33. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
34. 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.
35. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14:22-8.
36. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005392.
37. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
38. Kabbinar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-12.
39. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191-8.
40. CHMP/EMA. EPAR panitumumab (Vectibix) EMEA/H/C/000741 -II/0017. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in January 2012 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500118765.pdf.

41. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
- 5 42. Bennett L, Zhao Z, Barber B, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *Br J Cancer* 2011;105:1495-502.
43. Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev* 2010;36:83-90.
- 10 44. Weeraratne D, Chen A, Pennucci JJ, et al. Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:17.
45. Peeters M, Douillard JY, Van CE, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31:759-65.
- 15 46. College voor Zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: CVZ, 2011. via www.fk.cvz.nl.

20 *Deze tekst is door de WARvastgesteld in haar vergadering van 24 februari 2014.*

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

- 5 **Huidig FK-advies:**
Voor behandeling van gemetastaseerde, chemotherapieresistente colorectale kanker indien wild-type RAS (exon 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) is aangetoond.
- 10 Toevoeging van panitumumab aan eerste- of tweedelijns chemotherapie wordt niet aangeraden. Panitumumab kan als monotherapie worden gebruikt na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes. Het effect is echter beperkt en alleen aangetoond na een post hoc-analyse van de studieresultaten.
- 15 **Nieuw FK-advies:**
Voor behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker indien wild-type RAS (exon 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) status is aangetoond. Toevoeging van panitumumab aan eerstelijnschemotherapie op basis van oxaliplatine en een fluoropyrimidine is mogelijk geassocieerd met een verbetering van de progressievrije overleving met ongeveer 2,2 maanden en van de algehele overleving met ongeveer 5,6 maanden. Panitumumab kan tevens als monotherapie worden gebruikt na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.
- 20
- 25

Kostenconsequentieraming (KCR) voor
panitumumab (Vectibix®) bij de behandeling
van wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal
carcinoom in de eerste behandellijn

Ten behoeve van beoordeling specialistische
geneesmiddelen

;

Inhoudsopgave

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

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd die ontstaan door vergoeding van panitumumab (Vectibix®) 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, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Panitumumab bindt aan de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), wat resulteert in o.a. inhibitie van celdgroei, inductie van apoptose en afgenomen productie van vasculair endotheliale groeifactor (VEGF). Panitumumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met wild-type oncogen RAS mCRC: in de eerste behandellijn in combinatie met chemotherapieregime FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin en oxaliplatine), in de tweede lijn in combinatie met chemotherapieregime FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin en irinotecan) bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan). Panitumumab is daarnaast geregistreerd voor de behandeling van patiënten met wild-type RAS mCRC als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.¹ In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van de eerstelijns behandeling met panitumumab van patiënten met K-RAS en N-RAS wild type tumor.

De WAR heeft geconcludeerd dat bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met ongemuteerd RAS (ongemuteerd KRAS en ongemuteerd NRAS) maar niet bij tweedelijnsbehandeling panitumumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie.

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 patiënten^a.

De indicatie voor panitumumab is alleen voor mCRC patiënten met een K-RAS en N-RAS wild-type tumor. In de PRIME studie, waarin panitumumab 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 panitumumab.

Tabel 1: Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met panitumumab

		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

^a 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.

2.b. Dosering en duur van gebruik

Apotheekinkoopprijs (A.I.P.): 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 panitumumab lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken tot ziekteprogressie. Therapietrouw wordt aangenomen als 100%

Uit de PRIME studie 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.⁶ Dit komt overeen met een flacon van 400 mg en 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. Indien dit in werkelijkheid wel mogelijk is, vallen de totale kosten per patiënt enigszins lager uit.

De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt in de eerstelijns behandeling met panitumumab bedragen dus $13 \times €2.266 = €29.458$ (tabel 2).

Tabel 2: 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

2.c. Off-label gebruik

Omdat genotypering voor de start van behandeling verplicht is zal vermoedelijk het off-label gebruik van panitumumab beperkt zijn.

2.d. Substitutie

Panitumumab 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 cetuximab.

Cetuximab is, net als panitumumab, een EGFR-remmer. 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 is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle 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. Therapietrouw wordt aangenomen als 100%

In de Nederlandse praktijk lijkt standaard eerstelijns chemotherapie te bestaan uit oxaliplatin bevattende therapie.⁷ Uit de publicatie van de OPUS studie met cetuximab blijkt dat patiënten met wild type RAS genotype behandeld met cetuximab en FOLFOX een mediaan van 23 vervolghandelingen nodig hadden.⁸ Liever wordt in de berekening een gemiddeld aantal vervolghandelingen 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.

Uitgaande van bovenstaande aannames zijn de jaarlijkse kosten per patiënt in de eerstelijns behandeling met cetuximab bedragen dus $(1 \times €1.693) + (24 \times 1.058) = €26.027$ (tabel 3).

Tabel 3: 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

De gemiddelde prijs per patiënt tot progressie van bevacizumab wordt op basis van de AIP van €1.263 per flacon van 400 mg, een gemiddeld gewicht van 70 kg en data uit het registratieonderzoek geschat op €17.051 (tabel 4), waardoor substitutie van bevacizumab door panitumumab neerkomt op additionele kosten van meer dan €12.000.

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

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

2.e. Marktpenetratie

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. Er wordt voor deze KCR aangenomen dat drie jaar na deze beoordeling, in 2016, voor alle drie de geregistreerde biologicals een gelijke marktpenetratie is van maximaal 30% per geneesmiddel (en dat 10% van deze patiënten dus niet met een biological behandeld wordt). Er wordt aangenomen dat voor panitumumab de marktpenetratie jaarlijks toeneemt met 10 procent-punten, dus 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30% in het derde jaar.

3. Kostenconsequentieraming

Uitgaande van de bovenstaande aannames is de kostenconsequentie van panitumumab voor mCRC €4,6 miljoen in het eerste jaar, €9,3 miljoen in het tweede jaar en €14,2 miljoen in het derde jaar na introductie (tabel 5).

Tabel 5. Kostenconsequentieraming van panitumumab in mCRC

Jaar	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal nieuwe wild type RAS mCRC patiënten	1.547	1.578	1.610
Marktpenetratie	10%	20%	30%
Aantal met panitumumab behandelde mCRC patiënten	155	316	483
Geneesmiddelenkosten panitumumab (jaarlijks €29.458 per patiënt)	€4.565.990	€9.308.728	€14.228.214

4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 2% van het aantal mCRC patiënten en een geschatte marktpenetratie van 30% in het 3e jaar na deze beoordeling zullen de geschatte geneesmiddelenkosten van panitumumab in mCRC ca €14 miljoen euro bedragen.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 24 februari 2014

5. Referenties

¹ SmPC panatimumab (Vectibix)

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 Amgen, data on file.

⁷ Advies Commissie BOM. Regorafenib voor het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Medische Oncologie* nummer 6 n december 2013 pg 37-39.

⁸ 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.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 28 oktober 2013

10^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 7** **panitumumab (Vectibix®; T=0)**

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Panitumumab is in 2011 beoordeeld voor eerste- en tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerd carcinoom bij wild type KRAS. De toenmalige CFH heeft toen minderwaarde vastgesteld voor panitumumab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen. Er was alleen een voordeel in de progressievrije overleving, niet in de algehele overleving vastgesteld. Inmiddels is de indicatie aangepast zodanig dat niet alleen de status van het KRAS-gen exon 2, maar ook van KRAS exon 3 en 4 en bepaalde exonen in het NRAS-gen (samen: RAS) belangrijk is.

15 Discussie

De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.

In het rapport moet consequent uitgegaan worden van KRAS exon 2, 3 en 4 en NRAS. Het CVZ past dit aan.

20 De commissie acht het onredelijk om te eisen dat panitumumab (+ chemotherapie) vergeleken moet worden met bevacizumab (+ chemotherapie).

Naar aanleiding van de resultaten van de studie van Douillard et al., 2013 geeft een commissielid aan twijfels te hebben bij de uitkomsten van deze studie. De studie laat een beperkte winst in progressievrije overleving zien, die wel iets is toegenomen n.a.v. de inperking van de populatie tot RAS-wild type patiënten. Daarentegen is bij deze beperktere groep een winst in overall survival te zien die ten opzichte van de winst in PFS veel groter is. Dit is onverwacht, aangezien een toename van de algehele overleving doorgaans samengaat met een toename van de progressievrije overleving. Het is dus de vraag of het effect op de algehele overleving alleen toegeschreven kan worden aan het toevoegen van panitumumab aan de eerstelijnsbehandeling.

30 Als tweede kritiekpunt valt het de Commissie op dat in de studie geen aandacht wordt besteed aan het feit dat mensen met BRAF -mutaties geen voordeel bij dit middel hebben.

Voor toepassing van panitumumab in de klinische praktijk is dit gegeven essentieel. Een commissielid is daarom van mening dat in het onderzoek ook 'een brug' geslagen had moeten worden van één naar drie 'eiwitten' (genetische kenmerken) en niet alleen van één naar twee eiwitten zoals nu het geval is, zodat nog beter geselecteerd kan worden. Hiermee zijn de overige Commissieleden het eens.

35 Besloten wordt om aan de fabrikant de vraag voor te leggen om aannemelijk te maken dat de winst in overall survival niet toe te schrijven is aan de modernisering van de tweedelijnsbehandelingen, maar aan het effect van panitumumab in de eerste lijn. Ook wordt aan de fabrikant om aanvullende gegevens gevraagd bij patiënten met alle combinaties KRAS/overige RAS/BRAF (wild type versus gemuteerd).

40 Op termijn zijn/komen er meer studies beschikbaar waarin ook panitumumab meeloopt. Als niet aannemelijk kan worden gemaakt dat de winst in algehele overleving moet worden toegeschreven aan de behandeling met panitumumab, dan is de commissie aangewezen op deze nieuwe studies voor inzicht over de werking van het middel.

45 Besluit

Aan de fabrikant worden aanvullende inhoudelijke vragen gesteld.

Het dossier komt daarna bij de WAR terug voor een besluit voor de therapeutische waarde.

50

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 24 februari 2014

13^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

5 Agendapunt 6

panitumumab (Vectibix®), T=0

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de tweede bespreking. Belanghebbende partijen hebben inhoudelijk gereageerd op de conceptversie van het FT-rapport na eerste bespreking in de WAR, met uitzondering van de Commissie BOM, die aangaf een inhoudelijke reactie te zullen geven op het moment dat er ook meer gegevens over cetuximab beschikbaar zijn.

FT-rapport

Discussie

15 De commissie vindt dat de fabrikant voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat het waargenomen overlevingsvoordeel met panitumumab een reëel en geloofwaardig effect heeft, dat in de praktijk een relevant verschil zal maken in de behandeling. Het grote verschil tussen PFS en OS blijft echter onvolledig verklaard.

20 Tevens is de commissie van mening dat de resultaten van een aanvullende subgroep-analyse van de fabrikant geen steun geven aan een behandelings-effect van panitumumab in de subgroep met BRAF exon 15 mutaties (HR voor algehele overleving 0,9 (0,5 – 1,8)).

Een commissielid stelt voor om als noot in het rapport op te nemen dat wanneer de selectie verder was verfijnd de resultaten in een sub-subgroep nog gunstiger hadden kunnen zijn.

25 Deze verfijning houdt in dat er binnen de groep met wild type RAS (zowel wild type KRAS exon 2, 3,4 als wild type NRAS exon 2,3,4) ook patiënten met wild type BRAF exon 15 worden geselecteerd. Deze 'super verrijkte' sub-subgroep heeft theoretisch het beste moleculaire profiel. De overall survival is dan nog iets hoger. Het tekstvoorstel hiervoor wordt aan de referent voorgelegd.

30 De tweede alinea op de vierde pagina gaat medisch inhoudelijk volgens een commissielid over de eerste lijn; dit wordt geredigeerd.

De tekst op pagina elf in de tweede alinea wordt geredigeerd waarbij opgenomen wordt dat het onverklaard blijft waar de overall survival vandaan komt. Daarbij kan de tekst van de voorlegger gebruikt worden. De tekst van het FK-advies wordt ook geredigeerd en dit voorstel wordt ook aan de referenten voorgelegd.

35 Besloten wordt om af te zien van beoordeling van de therapeutische van panitumumab als tweedelijnsbehandeling.

FT-rapport

Besluit

40 De commissie oordeelt dat bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaal carcinoom met niet-gemuteerd RAS (niet gemuteerd KRAS en NRAS), een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard combinatie chemotherapie.

Een aantal aanpassingen in het rapport alsmede de tekst voor het Farmacotherapeutisch Kompas worden aan de referenten voorgelegd voordat het rapport wordt verstuurd aan de fabrikant.

45 KCR

Inleiding

Het is de eerste bespreking van de KCR. Aan de commissie wordt voorgelegd of zij zich kunnen vinden in de gedane aannames, met name met betrekking tot de patiëntenaantallen. De andere specifieke vraag die aan de commissie wordt voorgelegd is dat het minder gebruikelijk is om te rekening met verplichting kosten over drie jaar en hoe de commissie hier tegen over staat.

50 KCR

Discussie

55 Voorafgaand aan de discussie merkt een commissielid op dat het patiëntenaantal mogelijk zal verschuiven, omdat er een screening is gestart op colorectaal kanker. Het commissielid stelt voor om in de KCR te vermelden dat hierdoor de patiëntenaantallen een voorlopig karakter hebben.

De gemiddelde jaarlijkse kosten worden uitgerekend door middel van een mediaan van het aantal vervolgbehandelingen. Het is netter als dit uitgerekend wordt op basis van het gemiddelde aantal vervolgbehandelingen. Indien deze data beschikbaar zijn wordt dit aangepast.

- 5 In het rapport wordt uitgegaan van een marktpenetratie van ca. 30%. Indien cetuximab niet binnen afzienbare tijd als verzekerde zorg op de markt komt, betekent ook een verschuiving in de voorschrijving ten gunste van panitumumab. Hiermee is in de huidige berekening geen rekening gehouden.
- 10 KRAS en RAS lijken in de tekst door elkaar gebruikt te worden (bijvoorbeeld in tabel 5 waarin alleen met het RAS type is gerekend). Zoals het nu in de tekst staat lijkt dit niet te kloppen. Indien dit inderdaad niet klopt, wordt het aangepast. Een commissielid schat dat maximaal 5 tot 10% het goede RAS genotype heeft voor behandeling met panitumumab.

KCR

Besluit

- 15 De correcties in de KCR worden in overleg met de referenten afgehandeld. Het rapport komt niet meer terug op de agenda van de commissie.

- 20 De commissie is van mening dat op basis van de aangeleverde gegevens de beoordeling alleen de eerstelijnsbehandeling betreft en niet, zoals in de voorlegger en in de rapporten zelf staat, de eerste en tweedelijnsbehandeling. Het CVZ kijkt na voor welke andere indicaties panitumumab in de beleidsregel is opgenomen. Omdat, wanneer het middel als add-on wordt gefinancierd, dit van invloed is of het middel zowel voor de eerste als tweedelijnsbehandeling vergoed wordt.