

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een Farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel cetuximab (Erbix®) bij de behandeling van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied (hoofd-halskanker) in combinatie met radiotherapie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze combinatie vergeleken met alleen radiotherapie en met chemoradiatie. De CFH concludeert dat de gelijktijdige toevoeging van cetuximab aan radiotherapie leidt tot een toename van de locoregionale controle en de algehele overleving. De behandeling lijkt vooral effectief te zijn bij patiënten met orofaryngeale tumoren, patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten met een nog goede conditie en wanneer gebruik kan worden gemaakt van gehyperfractioneerde of geaccelereerde gefractioneerde radiotherapie. Zolang nog niet vaststaat bij welke patiënten cetuximab het beste kan worden toegepast en het niet duidelijk is of cetuximab in combinatie met radiotherapie even effectief is als chemoradiatie, dient cetuximab in combinatie met radiotherapie alleen te worden gebruiken voor de behandeling van patiënten die chemoradiatie niet kunnen verdragen of daarvoor niet in aanmerking komen.

Het gebruik van cetuximab kenmerkt zich door een vaak ernstige acné-achtige huidreactie en het optreden van vooral acute infusiegerelateerde overgevoelighedsreacties. In tegenstelling tot de combinatie van een op een platinaverbinding gebaseerde chemoradiatie, leidt de toevoeging van cetuximab aan radiotherapie slechts in beperkte mate tot een toename of verergering van de vaak ernstige, door de radiotherapie teweeggebrachte acute en late bijwerkingen. Het gebruik van cetuximab wordt voornamelijk beperkt door de ernst van bij de behandeling ontstane huid- en overgevoelighedsreacties.

Eindconclusie therapeutische waarde

In afwachting van de resultaten van onderzoeken waarin radiotherapie in gelijktijdige combinatie met cetuximab is vergeleken met chemoradiatie, kan worden geconcludeerd dat de combinatie van cetuximab en gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van een behandeling met alleen deze radiotherapie. Dit geldt voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied die niet voor chemoradiatie in aanmerking komen of deze behandeling niet kunnen verdragen, in het bijzonder als er sprake is van een orofarynxcarcinoom en een goede algemene conditie.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Cetuximab
<i>Samenstelling</i>	Cetuximab (2 mg/ml) als oplossing voor intraveneuze infusie (50 ml). Hulpstoffen en water voor injectie.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	1. Cetuximab, in combinatie met irinotecan, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR) -expressie, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan (2004). 2. Cetuximab, in combinatie met bestralingstherapie, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (2006).
<i>Dosering</i>	Cetuximab wordt éénmaal per week toegediend. De allereerste dosis is 400 mg/m ² . Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m ² .
<i>Werkingsmechanisme</i>	Cetuximab is een genetisch geconstrueerd, chimerisch murien/humaan monoklonaal IgG1 antilichaam met een hoge

	affiniteit voor de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Door competitieve blokkade van de EGFR vermindert de activiteit van endogene liganden. EGFR-gemedieerde signaaloverdracht speelt een rol bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering.
Bijzonderheden	Het gebruik van cetuximab bij de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker wordt in een afzonderlijk rapport beoordeeld.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en halsgebied, of hoofd-halskanker, is een algemene naam die wordt gebruikt voor een groep maligne tumoren die voorkomen in het gebied van de bovenste luchtwegen en het begin van het spijsverteringskanaal (mond, keel, strottenhoofd). In tegenstelling tot veel andere landen is in Nederland de incidentie van hoofd-halskanker relatief laag. Jaarlijks worden 2.400-2.500 patiënten gediagnosticeerd. Orofaryngeale tumoren komen het meest voor, terwijl hypofaryngeale kanker tamelijk zeldzaam is (Richtlijnen NWHHT/CBO 2000/2004/2006¹⁻³; Seiwert & Cohen 2005⁴). De incidentie van hoofd-halskanker stijgt met de leeftijd¹⁻⁴. De ziekte is van oudsher geassocieerd met de risicofactoren roken en alcoholgebruik¹⁻⁴. De aanwezigheid van humane papillomavirussen is inmiddels ook als een belangrijke risicofactor onderkend¹⁻⁴ (Fakhry & Gillison 2006⁵). Hoofd-halskanker wordt grofweg ingedeeld in drie stadia: het vroegtijdige stadium (stadia 0, I en II; 30-40% van de patiënten bij diagnose), het stadium waarin de tumor lokaal gevorderd is (III-IVA/B; 45-50%) en het stadium waarin de ziekte recidiveert of op afstand is gemetastaseerd (IVC; 5-10%)¹⁻⁴. In het laatste stadium is de behandeling palliatief¹⁻⁴. De meeste gevallen van hoofd-halskanker (90%) betreffen plaveiselcelcarcinomen. Dit type vertoont een zeer hoge mate van EGFR-expressie (95-100%)(Kalyankrishna S & Grandis JR, 2006)⁶. De prognose van hoofd-halskanker is sterk gecorreleerd met de plaats van het ontstaan, het histologische type, de aantasting van de lymfeklieren en de stadiëring bij diagnose. Bij behandeling in het vroegtijdige stadium bedraagt de 5-jaars overleving 60 tot 90%. Voor het lokaal gevorderde stadium is de 5-jaars overleving daarentegen 30-35%¹⁻⁴. De belangrijkste oorzaak van het falen van een behandeling (60%) is het ontstaan van een locoregionaal recidief, gevolgd door metastasen met of zonder lokaal recidief (30%) en het ontstaan van secundaire primaire tumoren (5-13%)¹⁻⁴(Argiris et al. 2004)⁷.

Afhankelijk van stadium, type en plaats (oa. TNM classificatie) wordt hoofd-halskanker op een doorgaans gecombineerde wijze aangepakt¹⁻⁴. In het vroege stadium (0-II) kan het curatief worden behandeld met behulp van chirurgie, radiotherapie of een combinatie hiervan. De behandeling is zoveel mogelijk gericht op het behoud van voor de kwaliteit van leven belangrijke, vitale functies (het vermijden van de noodzaak tot gebruik sondevoeding, slikken, en de ademhaling)¹⁻⁴. Voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderde tumor (III-IVB) zijn inmiddels verschillende strategieën beschikbaar (Fig. 1)¹⁻⁴. Chirurgie en radiotherapie, alleen of in combinatie, zijn de hoekstenen van de behandeling¹⁻⁴.

Conventioneel gefractioneerde radiotherapie (70 Gy, verdeeld over 35 fracties van 2 Gy op 5 achtereenvolgende dagen gedurende 7 weken) was tot voor kort de meest toegepaste vorm van radiotherapie¹⁻⁴. Door de in het algemeen beperkte effectiviteit van dit schema heeft men op verschillende manieren getracht tot een beter resultaat te komen, onder meer door de introductie van schema's waarbij de patiënt twee of zelfs drie keer per dag met een per fractie lagere dosis (1-1,2 Gy) wordt bestraald (hyperfractionering) of schema's waarbij de totale dosis al of niet in combinatie met hyperfractionering in vijf of zes weken wordt toegediend (geacceleerde toediening)(Fu et al. 2000⁸; Bourhis et al. 2006⁹; Budach et al. 2006¹⁰; Trotti et al. 2005¹¹). Behalve een grotere mate van locoregionale controle, leidt ten opzichte van conventioneel gefractioneerde radiotherapie het gebruik van schema's op basis van hyperfractionering tot verbetering een

absolute verbetering van de 5-jaars overleving met 3,4% ($P=0,003$). De toename komt vooral door hyperfractionering tot stand (8%), de bijdrage van acceleratie zonder en met dosisreductie is veel minder (2 respectievelijk 1,7%)^{9,10}. Gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie blijkt de overlevingsduur met meer dan 14 maanden te kunnen verlengen ($P<0,001$ t.o.v. conventioneel gefractioneerde radiotherapie)¹⁰. De verbeterde effectiviteit van deze alternatieve schema's komt vooral tot uitdrukking bij de behandeling van patiënten jonger dan 50 jaar. Bij patiënten ouder dan 50 jaar neemt de effectiviteit per 10 levensjaren af⁹. Voor patiënten ouder dan 70 jaar bleken deze schema's zelf schadelijk te zijn⁹. Een nadeel van geaccelereerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie is de sterke toename van vooral de acute door bestraling veroorzaakte bijwerkingen als mucositis en dermatitis⁸⁻¹⁰.

In vergelijking met alleen radiotherapie resulteert de toepassing van radiotherapie (overwegend conventioneel gefractioneerd) in combinatie met chemotherapie (oncolytica als 'radiosensitizers') in een 5-jaars overlevingsvoordeel van 4%. Het voordeel (8%) geldt echter alleen als chemotherapie en radiotherapie gelijktijdig worden gegeven¹⁻⁴ (Pignon et al. 2000¹², 2005¹³). De overleving wordt hierbij met een jaar verlengd¹⁰. Een andere meta-analyse liet zien dat ten opzichte van alleen radiotherapie door radiotherapie met gelijktijdig gegeven chemotherapie het risico op overlijden met ongeveer 11% ($P<0,00001$) afnam (Browman et al. 2001¹⁴). Chemoradiatie met een platinaverbinding bleek daarbij het meest effectief te zijn (12% afname van het risico op overlijden [$P,0,00001$])¹⁴. Een recente meta-analyse waarin oudere onderzoeken met inmiddels inefficiënt gebleken behandelingen niet waren opgenomen liet zien dat de overleving vooral door de gelijktijdige combinatie van chemotherapie met 5-FU (24 maanden) of cisplatine, al of niet in combinatie met 5-FU (16,8 maanden) met radiotherapie werd verlengd¹⁰. Als chemotherapie wordt tegenwoordig daarom bij voorkeur gebruik gemaakt van cisplatine, al of niet in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU)^{1-4,10,14} (Brizel & Esclamado 2006¹⁵). De combinatie van hypergefractioneerde of geaccelereerde radiotherapie met chemotherapie heeft tot nu toe niet tot betere resultaten geleid dan de combinatie van conventioneel gefractioneerde radiotherapie met chemotherapie¹⁰. De toepassing van chemoradiatie wordt beperkt door de ernstige bijwerkingen ervan (in het bijzonder als alternatieve schema's worden gebruikt) en/of het snel intreden van intolerantie tegen platina^{1-4,8-10,15} (Posner & Wirth 2006¹⁶). Voor patiënten waarbij chemoradiatie niet of niet langer kan worden gebruikt zijn epidermale groeifactor receptor (EGFR)-activiteit remmende middelen als cetuximab en tyrosinekinaseremmers een mogelijk alternatief. Daarnaast zou door het toevoegen van deze middelen het behandelresultaat van chemoradiatie kunnen worden verbeterd, vooral bij patiënten met een hoog risico op het ontstaan van recidieven^{1-4,16}.

Cetuximab is een genetisch geconstrueerd, chimerisch murien/humaan monoklonaal IgG1-antilichaam dat specifiek tegen de EGFR is gericht. Door EGFR gemedieerde signaaloverdracht is betrokken bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering. Cetuximab bindt aan de EGFR met een vijf tot tien keer hogere affiniteit dan endogene EGFR-liganden. Cetuximab bindt niet aan andere tot de HER-familie behorende receptoren. Door competitieve blokkade van EGFR neemt de activiteit van endogene EGFR-liganden sterk af. Binding van cetuximab leidt mogelijk ook tot internalisatie van EGFR waardoor deze in aantal afnemen (downregulatie). Cetuximab richt ook cytotoxische immuun effectorcellen naar de tumorcellen met EGFR-expressie (antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit [ADCC]). Het gebruik van cetuximab leidt tot een toename van de apoptose en een vermindering in de neovascularisatie van de tumoren. In vitro/vivo is een synergistisch effect voor de combinatie van cetuximab met radiotherapie waargenomen (EPAR¹⁷).

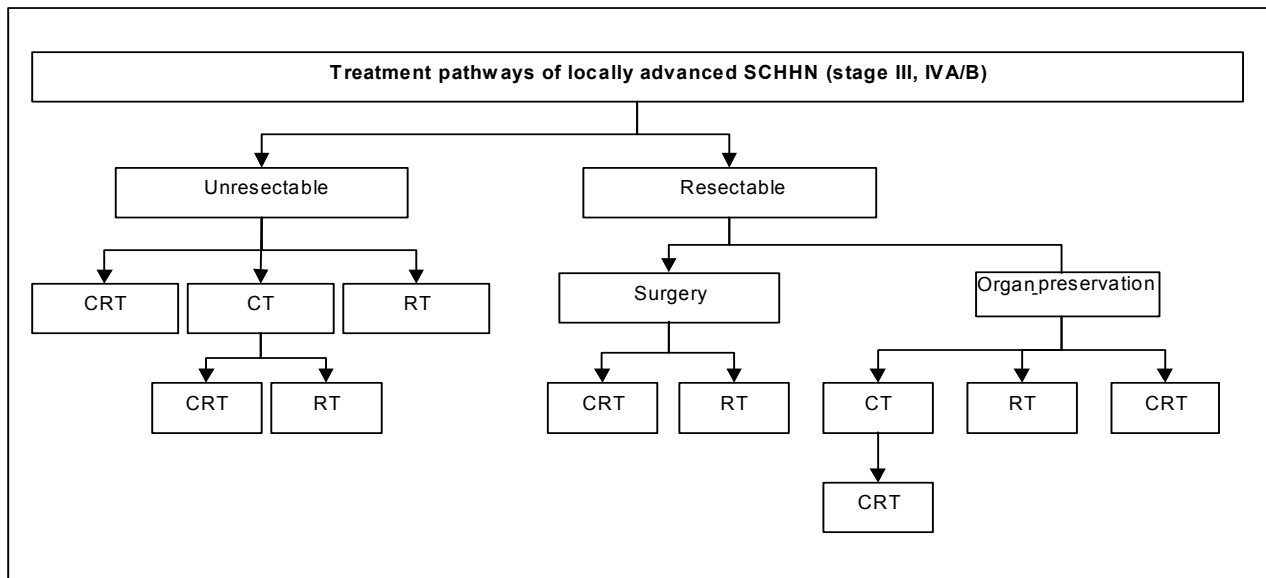
3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Los van de mogelijkheid van chirurgische behandeling (in combinatie met radiotherapie en eventuele chemotherapie) worden patiënten met lokaal gevorderde hoofd-halskanker bij voorkeur behandeld met chemoradiatie¹⁻⁴. Op basis van de indicatie dient de combinatie radiotherapie/cetuximab hiermee te worden vergeleken, bij voorkeur onder gebruikmaking van dezelfde bestralingsschema's.

Patiënten met lokaal gevorderde hoofd-halskanker zijn te verdelen in een groep bij wie de tumor niet chirurgisch verwijderd wordt (ca. 60%) en in een groep bij wie dit wel gebeurt (ca. 40%) (fig. 1). Patiënten die niet in aanmerking komen voor chemoradiatie kunnen worden behandeld met alleen radiotherapie of chemotherapie, of een combinatie van radiotherapie met cetuximab (gebruiksindicatie WMG-partij/fabrikant). Op basis van deze behandelstrategie¹⁻⁴ (fig. 1) dient het

effect van de combinatie radiotherapie/cetuximab ook te worden vergeleken met dat van alleen radiotherapie (ook weer onder gebruikmaking van dezelfde bestralingsschema's).

Fig. 1. Behandelopties voor lokaal gevorderde hoofdhalsskanker



CRT = Chemoradiatie

CT = Chemotherapie

RT = Radiotherapie

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van de geregistreerde indicatie is gebruik gemaakt van de IB tekst¹⁸, het aanvullend EPAR¹⁹, het EPAR¹⁷ en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 oktober 2006 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): cetuximab, chemoradiotherapy, radiotherapy, locoregionally advanced head and neck cancer. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{5,6,8-11,13,15,16,25}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cetuximab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De mediane overleving is de primaire effectiviteitsparameter (Cheson et al. 1999²⁰; Guideline 2006²¹). Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, worden als maat voor het behoud van de werkzaamheid ook minder definitieve parameters als de mediane ziektevrije overleving of progressievrije overleving gebruikt. Bij hoofdhalsskanker is de locoregionale controle, gedefinieerd als de afwezigheid van locoregionale ziekteverschijnselen of progressie in de tijd na behandeling een veelgebruikte parameter die vergelijkbaar is met de responsduur.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Het belangrijkste onderzoek naar de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab bij lokaal gevorderde hoofdhalsskanker is een gerandomiseerd, gecontroleerd open fase III onderzoek. Hierin is conventioneel gefractioneerde, hypergefractioneerde (72,0– 76,8 Gy in 60–64 fracties, 2x daags 1,2 Gy, 6-6,5 weken) of geaccelereerde (totaal 72,0 Gy in 42 fracties, 6 weken) radiotherapie⁸ vergeleken met overeenkomstige radiotherapie in combinatie met cetuximab (400 mg/m² initiële dosis in de week voorafgaand aan de eerste radiotherapeutische behandeling, daarna wekelijkse doses van 250 mg/m² gedurende 6-7 weken)(Bonner et al. 2006)²². Stratificatie vond plaats op basis van de Karnofsky (performance)-score (60–80%, 90–100%), het tumorstadium (T1–T3, T4), het lymfeklierstadium (N0, N+) en de wijze waarop de radiotherapie was gefractioneerd. Inclusiecriteria waren onder meer hoofdhalsskanker stadium III of IV, bewezen plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, hypofarynx of larynx, een Karnofsky (performance)-score van 60% of hoger, en het niet voorafgaand behandeld zijn geweest. Van deelname aan het onderzoek waren uitgesloten patiënten met metastasen op afstand, een plaveiselcelcarcinoom ontstaan in de nasofarynx of mondholte, een eerdere operatie anders dan biopsie en systemische

chemotherapie gedurende de afgelopen drie jaar, eerdere radiotherapie ter hoogte van de hoofd- en halsstreek en een eerdere behandeling met cetuximab of een murien monoklonaal antilichaam. Het primaire eindpunt was het bereiken van locoregionale controle over de tumorgroei. Secundaire eindpunten waren de respons (ORR: compleet [CR] als ziekteverschijnselen afwezig waren + partieel [PR] bij een afname van tenminste 50% van de som van de bidimensionale producten van de metingen op alle aangedane plaatsen; duur CR/PR: minimaal 4 weken), de progressievrije en de algehele overleving (in tijd en in percentage) en de toxiciteit/veiligheid^{19,22}.

Tabel 1. Behandelresultaten van radiotherapie en radiotherapie in combinatie met cetuximab bij patiënten met stadium III-IV hoofdhalshoofdkanker (Bonner et al. 2006²²; aanvullend EPAR¹⁹).

	Radiotherapie (N=213)	Radiotherapie + cetuximab (N=211)	Hazard ratio (95% BI)	P waarde
Locoregionale controle				
- mediane duur (maanden)	14,9 (11,8-19,9)	24,4 (15,7-45,1)	0,68 (0,52-0,89)	0,005
- percentage patiënten na 1 jaar	55,3 (48,5-62,2)	63,2 (56,5-69,8)		
- na 2 jaar	40,7 (33,6-47,5)	50,3 (43,3-57,3)		
- na 3 jaar	34	47		< 0,01
- duur in relatie tot leeftijd				
- < 65 jr	17,3	44,9	0,68 (0,50-0,93)	
- ≥ 65 jr	14,2	14,3	0,87 (0,56-1,37)	
- duur in relatie tot KPS bij aanvang				
- 90 - 100%	23,2	49,0	0,62 (0,44-0,86)	
- 50 - 80%	8,7	9,5	1,00 (0,68-1,47)	
- duur in relatie tot plaats primaire tumor				
- orofarynx	23,0	49,0	0,61 (0,43-0,88)	
- larynx	11,9	12,9	0,69 (0,43-1,10)	
- hypofarynx	10,3	12,5	0,92 (0,52-1,62)	
- duur in relatie tot radiotherapie ¹				
- conventioneel gefractioneerd	8,5	11,9	0,73 (0,47-1,15)	
- gehyperfractioneerd	19,9	> 54,1	0,82 (0,41-1,62)	
- geaccelereerd	17,7	> 45,1	0,62 (0,44-0,88)	
Progressievrije overleving				
- mediane duur (maanden)	12,4 (10,3-17,6)	17,1 (14,6-31,0)	0,70 (0,54-0,90)	0,006
- percentage patiënten na 1 jaar	52,5 (45,6-59,4)	60,4 (53,7-67,1)		
- na 2 jaar	37,4 (30,7-44,2)	46,1 (39,2-53,0)		0,04
- duur in relatie tot plaats primaire tumor				
- orofarynx	17,7	45,1	0,65 (0,46-0,92)	
- larynx	10,3	12,9	0,65 (0,41-1,03)	
- hypofarynx	8,0	11,5	0,99 (0,57-1,72)	
- duur in relatie tot radiotherapie ¹				
- conventioneel gefractioneerd	8,3	11,5	0,69 (0,45-1,07)	
- gehyperfractioneerd	19,9	> 54,1	0,89 (0,45-1,74)	
- geaccelereerd	15,9	31,0	0,65 (0,47-0,91)	
Algehele overleving				
- mediane duur (maanden)	29,3 (20,6-42,8)	49,0 (32,8-> 62,6)	0,74 (0,57-0,97)	0,032
- percentage patiënten na 1 jaar	73,8 (67,9-79,8)	77,6 (72,0-83,3)		
- na 2 jaar	55,2 (48,4-62,0)	62,2 (55,6-68,7)		
- na 3 jaar	45,0 (38,2-51,9)	56,1 (49,3-62,8)		0,05
- duur in relatie tot leeftijd				
- < 65 jr	31,0	> 62,6	0,68 (0,49-0,94)	
- ≥ 65 jr	24,8	18,6	1,15 (0,72-1,84)	
- duur in relatie tot KPS bij aanvang				
- 90 - 100%	42,9	> 62,6	0,59 (0,41-0,85)	
- 50 - 80%	15,1	12,2	1,15 (0,72-1,84)	
- duur in relatie tot plaats primaire tumor				
- orofarynx	30,3	> 66,0	0,62 (0,43-0,90)	
- larynx	31,6	32,8	0,85 (0,51-1,42)	
- hypofarynx	13,5	13,7	0,88 (0,49-1,55)	
- duur in relatie tot radiotherapie ¹				
- conventioneel gefractioneerd	15,3	18,9	0,98 (0,61-1,57)	
- gehyperfractioneerd	>60,3 (53,3) ²	> 58,4 (58,9) ²	0,72 (0,35-1,46)	
- geaccelereerd	31,0	> 66,0	0,65 (0,45-0,93)	

¹ R: N= 55, 37, 120 vs R+C: N=50, 38, 117.

² HR's bij 54 maanden vervolgdur (Bonner et al. 2006)²²: 1,01, 0,74 en 0,64.

Bij de meeste patiënten was de primaire tumor gelegen in de orofarynx (R: 63%; R+C: 56%), de larynx (24 vs 27%) en de hypofarynx (13 vs 17%). De ziekte bevond zich overwegend in stadium IV (ca. 75%). Bij de meeste patiënten bevond de tumor zich in de stadia T2 t/m T4. Wat betreft het aantal aangetaste lymfeklieren was de stadiëring verdeeld over stadia N0 t/m N3 (aandelen

subgroepen 10-20%). De meeste patiënten (87%) kregen een voor het onderzoek adequate radiotherapeutische behandeling, terwijl 90% volgens plan met cetuximab werd behandeld. Voor een mediane vervolgduur van 54 maanden zijn wat betreft de eindpunten de resultaten van het onderzoek samengevat in tabel 2²². Gegevens van de subgroepen zijn berekend op basis van een vervolgduur van 45 maanden (EPAR¹⁹).

Op basis van een evaluatie acht weken na afloop van de radiotherapie bleek circa 75% (CR+PR; R: 75,1; R+C: 77,3) van alle patiënten op de behandeling te hebben gereageerd. Bij met radiotherapie en cetuximab behandelde patiënten werd er over een periode van één jaar bij 74% door de onderzoekers een behandelingseffect ('best response' als CR of PR) vastgesteld tegen 64% van de alleen met radiotherapie behandelde patiënten (HR: 0,57 [0,36-0,90])¹⁹.

In vergelijking met alleen radiotherapie leidde de gelijktijdige toepassing van radiotherapie met cetuximab tot een statistisch significante en klinisch relevante toename van de mediane duur van de locoregionale controle (9,5 maanden verschil), de progressievrije overleving (4,7 maanden) en de algehele overleving (19,7 maanden)(tabel 1). Als percentage van het aantal patiënten bedroeg wat betreft de locoregionale controle het verschil na één jaar 7,9% (na 3 jaar 11,0%). Met betrekking tot de progressievrije overleving was het verschil na één jaar eveneens 7,9% (na 2 jaar 8,7%). Wat betreft de algehele overleving nam het verschil ten gunste van de behandeling met cetuximab van 3,8% na één jaar toe tot 11,0% na drie jaar (tabel 1). Uit de subgroepenanalyse bleek dat deze verbeteringen vooral tot stand kwamen bij mannelijke patiënten, patiënten jonger dan 65 jaar, patiënten met een goede conditie (Karnofsky performance score \geq 90) en patiënten met orofaryngeale primaire tumoren. Het effect op de overleving bleek daarbij vooral tot stand te zijn gekomen door de bijdrage van de geaccelereerde radiotherapie. Zonder cetuximab was deze laatste behandeling echter veel minder effectief dan het schema met gehyperfractioneerde bestraling. Er leek slechts een zwakke relatie te bestaan tussen de mate waarin de ziekte was voortgeschreden (stadia III en IV) en de effectiviteit van de combinatie cetuximab/radiotherapie^{19,22}. Na twee jaar was bij 16-17% (2 jaar) van de patiënten metastasering opgetreden, vooral in de longen (70%) en het skelet (22%). Over dezelfde periode kwamen bij 5-10% van de patiënten secundaire maligniteiten, vooral in de longen, tot ontwikkeling. De toevoeging van cetuximab aan de radiotherapie had geen effect op deze beide parameters^{19,22}.

Discussie: in tegenstelling tot het gebruik bij gemetastaseerde colorectale kanker (tot progressie) is bij de indicatie hoofdhalshkanker het gebruik van cetuximab beperkt tot acht weken^{17,18}. Na chirurgie is radiotherapie de voornaamste modaliteit voor de behandeling van hoofdhalshkanker¹⁻⁴. De totale stralingsdosis, de wijze waarop de bestraling is gefractioneerd en het dosistempo zijn voor de effectiviteit van de behandeling bepalende factoren^{1-4,8-10} (Zackrisson et al. 2003²³; Rosenthal & Ang 2004²⁴). Hoewel nog niet geheel duidelijk is welke behandeling het beste resultaat geeft, gaat tegenwoordig de voorkeur uit naar gehyperfractioneerde en geaccelereerde radiotherapie^{1-4,8-11,22-24}. De resultaten van alleen met radiotherapie behandelde patiënten komen overeen met eerder in de literatuur voor deze drie schema's gepubliceerde resultaten⁸⁻¹¹. Evenals bij het RTOG 90-03 onderzoek^{8,11} is er een opvallend verschil in effectiviteit tussen het gehyperfractioneerde en het geaccelereerde schema. Hoewel gehyperfractioneerde radiotherapie alleen veel effectiever lijkt te zijn dan geaccelereerde radiotherapie, neemt in tegenstelling tot geaccelereerde radiotherapie, bij combinatie met cetuximab de effectiviteit van de gehyperfractioneerde radiotherapie maar in zeer beperkte mate toe. De uitkomsten voor de subgroepen geven verder aan dat combinatie van geïntensiveerde radiotherapie, in het bijzonder het geaccelereerde schema, en cetuximab vooral zin heeft bij patiënten met een van oorsprong orofaryngeale tumor. In overeenstemming met de voor alleen radiotherapie gevonden relatie⁹, worden de beste behandelresultaten bereikt bij patiënten die jonger zijn dan 65 jaar en die voorafgaand aan de behandeling in goede conditie zijn^{19,22}. Door hun beperkte omvang zijn de conclusies aangaande de subgroepen echter niet definitief^{6,19,22}. In overeenstemming met andere onderzoeken bij onder meer patiënten met colorectale kanker, lijkt de mate van EGFR expressie geen invloed te hebben op de uitkomst van de behandeling^{6,18,19,22}.

Tegenwoordig worden patiënten met lokaal vergevorderde hoofdhalshkanker zo mogelijk behandeld met gelijktijdige chemoradiatie^{1-4,10,12-16}. Het effect van de gecombineerde behandeling met radiotherapie en cetuximab dient daarom ook te worden vergeleken met dat van chemoradiatie. Omdat gegevens uit klinisch onderzoek niet beschikbaar zijn, moet op het resultaat van een literatuurvergelijking worden afgegaan. Voor zover de verschillende radiotherapeutische behandelingen vergeleken kunnen worden, lijken wat betreft de overleving de

resultaten van het onderzoek met cetuximab ruwweg overeen te komen met die van verschillende andere onderzoeken. Daarin zijn combinaties van gelijktijdige chemotherapie op basis van een platinaverbinding, alleen of in combinatie met 5-FU, met zowel conventioneel gefractioneerde als gehyperfractioneerde en geaccelereerde radiotherapie onderzocht^{3,10,12-15,22-24}. Uit een recente meta-analyse blijkt dat er wat betreft de overleving echter geen verschil is tussen chemoradiatie op basis van conventioneel gefractioneerde radiotherapie of van geïntensiverde behandelingschema's. In beide gevallen bedraagt het overlevingsvoordeel 12 maanden ten opzichte alleen radiotherapie^{10,22}. Door de vaak aanmerkelijke verschillen tussen de patiëntenpopulaties en de grote diversiteit van de samengestelde behandelingschema's is het momenteel niet mogelijk aan te geven welke combinatie van radiotherapie en chemotherapie een beter, even goed of slechter resultaat geeft dan de resultaten van de verschillende combinaties waarin cetuximab is onderzocht^{15,16,22}. Een duidelijk antwoord op deze vraag is pas beschikbaar als op basis van dezelfde radiotherapie het effect van gelijktijdig gegeven cetuximab met dat van chemotherapie direct is vergeleken. Ook indirecte vergelijking is pas mogelijk wanneer de resultaten van fase III onderzoek waarin radiotherapie op basis van de RTOG 9003 schema's met overeenkomstige chemoradiatie (met cisplatine), de RTOG 01-29 studie, beschikbaar zijn^{15,16}.

Conclusie:

Ten opzichte van alleen radiotherapie leidde de gelijktijdige toevoeging van cetuximab aan deze behandeling tot een aanmerkelijke toename van de locoregionale controle en de algehele overleving van patiënten met een gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied. De behandeling was vooral effectief bij patiënten met orofaryngeale tumoren, patiënten jonger dan 65 jaar, patiënten met een nog goede conditie en wanneer gebruik werd gemaakt van gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie. Het combineren van cetuximab met conventioneel gefractioneerde radiotherapie leidt niet tot een verbetering van het behandelresultaat. Het is niet duidelijk of cetuximab in combinatie met radiotherapie even effectief is als chemoradiatie. Verder staat nog niet precies vast bij welke patiënten deze behandelingen het beste kunnen worden toegepast. Daarom is het vooralsnog alleen zinvol cetuximab in combinatie met geïntensiverde radiotherapie te gebruiken bij patiënten die chemoradiatie niet kunnen verdragen of daarvoor niet in aanmerking komen.

4.b. Bijwerkingen

Gehyperfractioneerde en geaccelereerde radiotherapie leidt vaak tot ernstige mucositis, stralingsdermatitis, dysfagie of leukopenie en andere bijwerkingen^{1-4,8-10,15,16,22-24}. Bij met cetuximab en radiotherapie behandelde patiënten lag de frequentie van ernstige acute dermatitis (ca. 50%) en mucositis (ca. 20%) iets hoger dan bij patiënten die alleen met radiotherapie waren behandeld. Hetzelfde gold voor late bestralingsgerelateerde bijwerkingen, zoals xerostomie, dysfagie, pijn, gewichtsverlies en een achteruitgang van de algehele toestand^{18,19,22}.

Specifiek voor het gebruik van cetuximab is het ontstaan van huidreacties (80-90% van de patiënten), voornamelijk in de vorm van een acné-achtige uitslag die zich in ernstige gevallen tot 50% of meer van het lichaamsoppervlak kan uitstrekken. Veel minder vaak ontstaan reacties als pruritus, droge huid, desquamatie, hypertrichosis of nagelaandoeningen (bv. paronychia). Vijftien tot 20% van de huidreacties is ernstig, waaronder enkele gevallen van huidnecrose. De meeste huidreacties ontstonden in de eerste drie weken van de behandeling en waren voorbijgaand van aard. Verdere specifieke bijwerkingen waren infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (ca. 15%) met als belangrijkste symptomen koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid of kortademigheid. De soms ernstige reacties traden vooral kort na de eerste behandeling met cetuximab op^{18,19,22}.

In het fase III onderzoek staakten respectievelijk vier en acht patiënten de behandeling met cetuximab als gevolg van huid- en overgevoeligheidsreacties. Bij ongeveer 15% van de patiënten leidden huidreacties tot het tijdelijk opschorten van de behandeling. De toediening van cetuximab was niet gerelateerd aan het overlijden van patiënten^{18,19,22}.

Conclusie: Cetuximab in combinatie met radiotherapie geeft bij bijna 90% van de patiënten aanleiding tot een acné-achtige huidreactie die soms zeer ernstig is. Het optreden van infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties is een verdere opvallende bijwerking van cetuximab. In tegenstelling tot het combineren van op een platinaverbinding gebaseerde chemoradiatie^{10,15,16}, leidt de toevoeging van cetuximab aan conventioneel gefractioneerde, gehyperfractioneerde of

geaccelereerde radiotherapie slechts in geringe mate tot een toename of verergering van de vaak ernstige door deze behandelingen teweeggebrachte bijwerkingen.

4.c. Kwaliteit van leven

Hoewel tijdens de registratiestudie onderzoek is gedaan naar de invloed van de behandelingen op de kwaliteit van leven zijn de resultaten hiervan niet in het EPAR besproken noch gepubliceerd.

4.d. Ervaring

Cetuximab is in 2004 geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerde EGFR-positieve colorectale kanker in combinatie met irinotecan na falen van chemotherapie op basis van irinotecan. Sinds deze registratie zijn circa 30.000 patiënten met cetuximab behandeld waarvan ongeveer 3.000 met vergevorderd hoofdhalshkanker.

Conclusie: de met cetuximab bij de behandeling van hoofdhalshkanker opgedane ervaring is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Bij een ernstige huidreactie moet de behandeling met cetuximab worden onderbroken. Bij herhaald voorkomen van een ernstige huidreactie dient de dosis te worden verlaagd. Wanneer daarna nogmaals ernstige reacties optreden of de omvang daarvan niet afneemt dient met de behandeling te worden gestopt^{17,19}.

Bij patiënten met een slechte algemene conditie of een bestaande cardiopulmonaire aandoening is de kans van het optreden van kortademigheid bij de toediening van cetuximab als gevolg van een overgevoeligheid of onderliggende aandoeningen vergroot. Wanneer interstitiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt^{17,19}.

Humane anti-chimerische antilichamen kunnen ontstaan na toediening van monoklonale chimerische antilichamen. In de registratieonderzoeken werden antilichaam-titers gemeten bij 4,9% van de onderzochte patiënten, de incidentie varieerde van 0 tot 9,6%. De aanwezigheid van antilichamen was niet geassocieerd met het optreden van overgevoeligheidsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab^{17,19}.

Het effect van cetuximab bij patiënten met een onvoldoende lever- of nierfunctie is niet onderzocht^{17,19}.

Conclusie: het gebruik van cetuximab wordt voornamelijk beperkt door de ernst van de huid- en overgevoeligheidsreacties.

4.f. Gebruiksgemak

Cetuximab wordt toegediend als intraveneus infuus.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Per verpakking (100 mg) bedraagt de prijs van cetuximab 207,29 euro (AIP, excl. BTW). De hoeveelheid voor de eerste behandeling bedraagt 680 mg (vrouw; 1,7x400) of 720 mg (man; 1,8x400). Voor de resterende behandeling (7 weken) is per week 425 mg of 450 mg (= 5 flacons) nodig. De totale kosten van een behandeling bedragen 42 of 43 x 207,29 = 8.706,18 of 8.913,47 euro.

5.b. Bijzonderheden

Het samenvoegen van intensieve radiotherapie en chemotherapie op basis van een platinaverbinding leidt tot effectieve behandelingen met een vaak hoge toxiciteit^{14,15,22,23}. Vanwege ernstige bijwerkingen is een fase II onderzoek met een gelijktijdige toepassing van cisplatine, intensieve radiotherapie en cetuximab voortijdig gestaakt (Pfister et al. 2006²⁵). Daarom is het vooralsnog niet aannemelijk dat cetuximab ook in combinatie met chemoradiatie zal worden gebruikt.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van cetuximab

6.a. Claim van de fabrikant

Conform het advies van de NWHHT is de fabrikant van mening dat cetuximab, in combinatie met radiotherapie, kan worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met stadium III-IV plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, larynx of hypolarynx die niet in aanmerking komen voor gelijktijdige chemoradiatie.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Hoewel de resultaten van de subgroepanalyse van het registratieonderzoek indicatief waren, is de CFH van oordeel dat het gebruik van cetuximab in combinatie met gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie vooral zinvol is bij patiënten met een orofarynxcarcinoom die jonger zijn dan 65 jaar en die in een goede conditie verkeren. Voor een meer definitieve bepaling van de plaats van cetuximab bij de behandeling van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zijn echter meer gegevens nodig over het effect van de behandeling bij de verschillende subgroepen. Verder dient het effect van de combinatiebehandeling te worden vergeleken met dat van gelijktijdige chemoradiatie op basis van overeenkomstige radiotherapie en de hiervoor gangbare chemotherapie met cisplatine en/of 5-FU.

7. CFH-advies

Bij de behandeling van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied kan cetuximab in combinatie met gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie worden gebruikt bij patiënten die niet voor chemoradiatie in aanmerking komen of deze behandeling niet kunnen verdragen, in het bijzonder als er sprake is van een orofarynxcarcinoom en een nog goede algemene conditie.

8. Literatuur

1. NWHHT/CBO richtlijn 'Larynxcarcinoom'. CBO, Utrecht, 2000 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl)
2. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte- en orofarynxcarcinomen'. CBO, Utrecht 2004 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl).
3. NWHHT/CBO conceptrichtlijn 'Hypofarynxcarcinoom' NWHHT 2006 (www.nwhht.nl).
4. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005; 92:1341-1348.
5. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol 2006; 24:2606-2611.
6. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancers. J Clin Oncol 2006;24:2666-2672.
7. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemotherapy. Clin Cancer Res 2004; 10:1956-1962.
8. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomised study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:7-16.
9. Bourhis J, Overgaard, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006; 368:843-854 (editorial: Lancet 2006; 368:819-821 & correspondence: Lancet 2006; 3368:1867-68).
10. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 2006; 6: 28 (doi:10.1186/1471-2407-6-28)(www.biomedcentral.com/1471-2407/6/28).
11. Trotti A, Fu KK, Pajak TF, et al. Long term outcomes of RTOG 90-03: a comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. IJ. Radiation Oncol 2005; 63 (supplement to nr. 2), S70-S71.
12. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955.
13. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? Cancer Radiother 2005; 9:31-36.
14. Browman GP, Hodson I, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer; a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head & Neck 2001; 23:579-589.
15. Brizel DM, Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally-advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. J Clin Oncol 2006; 24:2612-2617.
16. Posner MR, Wirth LJ. Cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. NEJM 2006; 354:634-636 (editorial to Bonner et al. 2006).

17. EPAR cetuximab (Erbix®)(rev. 4; 30-10-2006). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
18. 1B tekst cetuximab (Erbix®)(rev. 7; 24-04-2006/01-06-2006). EMEA, London. (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
19. Scientific Information after the cut-off date cetuximab- aanvullend EPAR cetuximab (Erbix®)(rev. 4; 30-10-2006). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
20. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas: NCI sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999; 17:1244-1253.
21. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354:567-578 (correspondence: NEJM 2006; 354:2187).
23. Zackrisson B, Mercke C, Strander H, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. Acta Oncologica 2003; 42:443-661.
24. Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. Sem Rad Oncol 2004; 14:153-166.
25. Pfister DG, Bernard SU, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot study of a new combined-modality paradigm. J Clin Oncol 2006; 24:1072-1078.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 29 januari 2007.

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

Kostenprognose van opname van cetuximab (Erbix[®]) in de beleidsregel dure geneesmiddelen voor de indicatie plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor cetuximab (Erbix[®]) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel

Cetuximab is, in combinatie met bestralingstherapie, geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

Daarnaast is cetuximab, in combinatie met irinotecan, geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan. Deze indicatie maakt geen onderdeel uit van deze kostenprognose.

2. Uitgangspunten

Indicatie

Het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt: "In afwachting van de resultaten van onderzoeken waarin cetuximab in combinatie met intensieve radiotherapie is vergeleken met chemoradiotherapie, lijkt de combinatie van cetuximab en intensieve radiotherapie een therapeutische meerwaarde te hebben bij de behandeling patiënten met een lokaal gevorderd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied die niet voor chemoradiotherapie in aanmerking komen of deze behandeling niet kunnen verdragen, in het bijzonder als er sprake is van een orofarynxcarcinoom en een goede algemene conditie."¹

Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit verschillende kankerregistraties^{2,3,4} wordt geschat dat er jaarlijks circa 2400 nieuwe gevallen van een plaveiselcarcinoom in het hoofd- halsgebied worden gediagnosticeerd. De primaire behandeling van een plaveiselcarcinoom in het hoofd- halsgebied bestaat uit operatie. Naar schatting van leden van de Nederlandse Werkgroep Hoofd- Halstumoren vindt operatie in ongeveer 40% (n=960) van de gevallen plaats. 60% van de patiënten (n=1.440) kan niet worden geopereerd.

De secundaire behandeling bestaat uit chemoradiotherapie met cisplatina of radiotherapie in combinatie met cetuximab. Naar schatting is de verhouding tussen

chemoradiotherapie met cisplatine en radiotherapie in combinatie met cetuximab 50/50 (n=770) in de non-operabele groep en 65/35 in de groep patiënten die een operatie heeft ondergaan (n=336)

In totaal komen hiermee jaarlijks circa 1100 patiënten in aanmerking voor behandeling met cetuximab.

Dosering en duur van het gebruik

Cetuximab wordt eenmaal per week middels intraveneuze infusie toegediend. De eerste maal wordt 400 mg/m² toegediend, de daaropvolgende weken 250 mg/m². De behandeling duurt circa 8 weken (de duur van de bestralingstherapie) maar kan ook langer zijn wanneer de behandeling gecontinueerd wordt totdat progressie optreedt.

Kosten

Cetuximab kost € 219,73 per 100 mg. Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m² bedraagt de onderhoudsdosering van 250 mg/m² 450 mg per week. Eenmaal geopend kan de flacon cetuximab maximaal 24 uur bewaard worden in de koelkast. Dientengevolge is er in de praktijk waarschijnlijk sprake van spillage omdat voor een dosis van 450 mg 5 flacons met 100 mg cetuximab benodigd zijn. Per dosis bedragen de kosten voor onderhoudsbehandeling met cetuximab hiermee € 1.099,-. Voor de initiële dosis zijn waarschijnlijk 7 flacons voldoende. De kosten hiervan bedragen € 1.538. Een behandelkuur van 8 weken kost per gemiddelde patiënt met een lichaamsoppervlakte van 1,8 m² € 9.231,-

3. Kostenprognose

In totaal zijn er jaarlijks circa 2400 nieuwe patiënten met een plaveiselcarcinoom in het hoofd- halsgebied. Na operatie (40%) komt circa 35% voor behandeling met cetuximab in aanmerking (n=336). Van de patiënten die niet voor operatie in aanmerking komen (60%) komt naar schatting van leden van de Nederlandse Werkgroep Hoofd- Halstumoren 50% van de patiënten in aanmerking voor behandeling met cetuximab (n=770). In totaal komen hiermee jaarlijks circa 1100 patiënten in aanmerking voor behandeling met cetuximab. Bij een gemiddelde behandelduur van 8 weken en uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m² bedragen de kosten per complete behandeling circa € 9.231,-. Wanneer alle 1.100 patiënten met cetuximab behandeld worden bedragen de totale kosten € 10,2 miljoen.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. Eucan: European network of Cancer Registries (ENCRI), 1998
3. Globocan: Descriptive Epidemiology group van IARC. 2002
4. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) www.ikcnet.nl. 2003

Vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix®) voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied (SCCHN)

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van cetuximab (Erbix®) voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied (SCCHN). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van cetuximab voor de indicatie SCCHN, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor cetuximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van cetuximab voor SCCHN in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksozet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van cetuximab voor SCCHN in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Hoewel er in het rapport 'An Economic Evaluation of cetuximab (Erbix®) in combination with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced head and neck cancer in Belgium'⁴ dat is toegevoegd aan het dossier een literatuuronderzoek is opgenomen, is er geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid. Om die reden is er een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van cetuximab uitgevoerd in PubMed en EMBASE met zoektermen 'Erbix', of 'cetuximab' EN 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' EN 'SCCHN' of 'squamous cell carcinoma head neck' op 11 januari 2007 uitgevoerd. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitsstudies voor cetuximab voor de indicatie lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied gepubliceerd. Daarnaast heeft een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database niet geleid tot additionele referenties.

Conclusie: De CFH adviseert om ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (EMBASE, OHE-HEED/HTA) te gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van cetuximab voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in cetuximab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van cetuximab voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied
- De doelmatige toepassing van cetuximab voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in de praktijk

De intrinsieke economische waarde van cetuximab wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip t=0 jaar. Deze vraag wordt door de aanvrager geadresseerd in het meegeleverde rapport "An Economic Evaluation of cetuximab (Erbix[®]) in combination with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced head and neck cancer in Belgium".⁴ In dit rapport worden de incrementele kosten per QALY, levensjaar en progressievrije levensjaar voor cetuximab en radiotherapie in vergelijking met alleen radiotherapie, berekend. De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt cetuximab in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip t=3 jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid. Deze onderzoeksvraag wordt in de vraagstelling doelmatigheidstoets door de aanvrager beschreven.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen voldoende heeft uitgewerkt in een modelstudie en een prospectieve studie.

4. Onderzoeksofzet

4.1. *Geregistreerde indicatie*

De vraagstelling doelmatigheidstoets en het uitkomstenonderzoek moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor cetuximab. Deze luidt: "Cetuximab, in combinatie met bestralingstherapie, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. (1B tekst).⁵ De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor cetuximab als volgt vastgesteld: "Bij de behandeling van lokaal vergevorderd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied kan cetuximab in combinatie met intensieve radiotherapie worden gebruikt bij patiënten die niet voor chemoradiatie in aanmerking komen of deze behandeling niet kunnen verdragen, in het bijzonder als er sprake is van een orofarynxcarcinoom en de patiënt nog een goede algemene conditie heeft."⁶

4.2. Patiëntenpopulatie

Op basis van de vastgestelde therapeutische meerwaarde komen patiënten met lokaal vergevorderd plaveiselcarcinoom, die niet voor chemoradiatie in aanmerking komen of deze behandeling niet kunnen verdragen, voor cetuximab behandeling in combinatie met intensieve radiotherapie in aanmerking. In het voorstel voor de doelmatigheidstoets worden alle patiënten met lokaal vergevorderd plaveiselcarcinoom, die behandeld worden met cetuximab met radiotherapie of alleen radiotherapie, geïnccludeerd in de prospectieve studie. De aanvrager geeft aan dat er 200 patiënten met deze indicatie moeten worden geïnccludeerd, maar dat het van de arts afhankelijk is of de patiënt met cetuximab én radiotherapie of met alleen radiotherapie behandeld wordt. Daarnaast beschrijft de aanvrager dat nog niet duidelijk is hoeveel centra zullen meedoen aan deze studie en dus hoeveel patiënten uiteindelijk in de periode van twee tot drie jaar worden geïnccludeerd. Tenslotte is er in de aanvraag geen informatie opgenomen over de minimale vervolgduur; het ligt voor de hand dat de in aanmerking komende patiënten vanaf het moment van start van cetuximab behandeling een minimale vervolgduur moeten hebben om iets te kunnen zeggen over de doelmatigheid van de behandeling.

Vragen:

- De CFH verzoekt de aanvrager een meer gedetailleerde schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïnccludeerd in het doelmatigheidsonderzoek gedurende de periode van twee tot drie jaar. Daarbij zal de aanvrager ook een onderscheid moeten maken tussen patiënten die met cetuximab in combinatie met radiotherapie en met alleen radiotherapie worden behandeld.
- De CFH is van oordeel dat de geïnccludeerde patiënten een minimale vervolgduur van 1 jaar moeten hebben, gezien het effect van de behandeling op overleving.
- De aanvrager zal ook moeten beschrijven in hoeverre dit aantal patiënten voldoende is om een betrouwbare uitspraak te doen over de doelmatigheid van cetuximab. Indien er uiteindelijk minder patiënten in het onderzoek worden meegenomen zal de aanvrager moeten beschrijven wat de gevolgen hiervan zijn voor de doelmatigheidsuitspraak.

4.3. Vergelijkende behandeling

Hoewel er een vraag is in hoeverre cetuximab plus radiotherapie doelmatig is in vergelijking met radiotherapie met cisplatinumbevattende chemotherapie (chemoradiatie), is gezien de vastgestelde therapeutische meerwaarde⁶ op dit moment deze vergelijking niet opportuun. Ook de BOM geeft aan dat cetuximab in combinatie met alleen radiotherapie een plaats heeft indien chemoradiatie gecontraïndiceerd is.⁷ De vergelijkende behandeling is daarom alleen radiotherapie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat, in lijn met de vraagstelling doelmatigheidstoets, cetuximab en radiotherapie moet worden vergeleken met alleen radiotherapie.

4.4. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De eerste onderzoeksvraag: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" wordt beantwoord in het rapport 'An Economic Evaluation of cetuximab (Erbix[®]) in combination with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced head and neck cancer in Belgium'.⁴ Op basis van de gegevens uit de klinische studie van Bonner⁸, kostengegevens gebaseerd op Belgische tarieven en de input van een klinische expertcommissie is de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab in combinatie met radiotherapie ten opzichte van alleen radiotherapie berekend. Voor de schatting van kosten is gebruik gemaakt van het ziekenhuis perspectief en niet het maatschappelijk perspectief.⁴ Deze benadering is niet in overeenstemming met de farmaco-economische richtlijnen¹ en kan leiden tot een inadequate schatting van de uiteindelijke kosteneffectiviteit, omdat een relatief groot aantal patiënten jonger is dan 65 jaar⁸ en dus

productiviteitsverliezen relevant kunnen zijn. Daarnaast zijn de resultaten specifiek voor België opgesteld, de aanvrager geeft niet aan in hoeverre deze gegevens naar Nederland kunnen worden vertaald.

In dit rapport worden zowel de incrementele kosten per QALY, per gewonnen levensjaar en per progressievrij levensjaar gepresenteerd. De resultaten van de analyse worden ook gebruikt voor het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse. De incrementele kostenutiliteitsratio is €9.747 per QALY; de incrementele kosteneffectiviteitsratio is €9.291 per gewonnen levensjaar en €8,061 per gewonnen progressievrij levensjaar. De sensitiviteitsanalyses laten zien dat de incrementele kostenutiliteitsratio kan variëren tussen €8.055 en €19.115. Meest kritische parameters zijn veranderingen in de utiliteiten van de verschillende ziektestadia, waarbij een vermindering van het verschil tussen de utiliteit voor locoregionale controle en progressie van ziekte leidt tot een toename van de incrementele kostenutiliteitsratio.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag "Hoe en bij wie wordt cetuximab in de klinische praktijk toegepast?" is een vertaalslag van klinische studiegegevens naar de dagelijkse klinische praktijk nodig en moeten door uitkomstenonderzoek aanvullende gegevens verzameld worden die de doelmatigheid van cetuximab voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in de praktijk onderbouwen. Door de aanvrager wordt voorgesteld om een aantal uitkomstmaten mee te nemen in het uitkomstenonderzoek; belangrijke uitkomstmaten zijn de duur van locoregionale controle (gedefinieerd als het uitblijven van progressie van de locoregionale aandoening bij de geplande visites vanaf het moment van randomisatie) en de overleving. De aanvrager geeft aan dat steekproefsgewijs utiliteiten zullen worden verzameld met behulp van de EQ5D. De verzameling zal plaatsvinden op drie momenten: voor de start van behandeling, tijdens de behandeling en na beëindiging van de behandeling.

Daarnaast zal in de prospectieve studie informatie worden verzameld over de volgende kostenposten:

- Radio therapie
- Medicatie en toediening
- Behandeling eventuele bijwerkingen
- Imaging
- Routine beoordelingen
- Procedures
- Eventuele salvage/palliatieve behandelingen

Daarnaast geeft de aanvrager aan dat een literatuurstudie zal worden uitgevoerd naar productiviteitsverliezen bij patiënten met kanker (ook in relatie met bestraling).

Conclusies:

- De CFH verzoekt de aanvrager te beschrijven in hoeverre de gegevens uit de Belgische studie vertaalbaar zijn naar Nederland.
- De CFH verzoekt de aanvrager de verzameling van utiliteiten in meer detail te beschrijven waarbij de nadruk ligt op de grootte van de steekproef die wordt gebruikt.

4.5. Tijdshorizon

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdshorizon gebruikt. Daarnaast is de kosteneffectiviteitsanalyse ook uitgevoerd met een tijdshorizon van vijf en tien jaar. In de presentatie⁹ bij het rapport⁴, dat is toegevoegd aan het dossier wordt beargumenteerd waarom de verschillende tijdsperioden zijn gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse. Een tijdshorizon van vijf jaar is een conservatieve schatting van het effect van cetuximab volgens de auteurs omdat er vanuit wordt gegaan dat het behandelvoordeel van cetuximab meteen

stopt aan het einde van het studievervolg⁸. In het geval van een levenslange tijdshorizon wordt er vanuit gegaan dat het behandelvoordeel van cetuximab tot de dood van de patiënt aanhoudt. Deze verschillen in tijdshorizon hebben een groot effect op de IKUR; in het geval van een levenslange tijdshorizon is de IKUR €9.747 per QALY en in het geval van een 5-jaars tijdshorizon is de IKUR €24.685 per QALY.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het van belang is om deze verschillen in de incrementele kosteneffectiviteit als gevolg van de aanpassing van de tijdshorizon goed zichtbaar te maken. De CFH is van oordeel dat er moet worden uitgegaan van de meest conservatieve benadering omdat er op dit moment nog onvoldoende aanwijzingen zijn dat het behandel-effect van cetuximab na vijf jaar nog relevant is.

4.6. Methode gegevens verzameling

De gegevens voor het gebruik van cetuximab zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden. De aanvrager geeft aan dat dit onderzoek zal worden opgezet in overleg met de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT).

Prospectief onderzoek

- Voor het prospectieve onderzoek worden patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied, die met cetuximab in combinatie met radiotherapie worden behandeld, geïncludeerd. Inclusie- en exclusiecriteria zijn gedefinieerd (zie tabel 1).
- De minimale vervolgduur van de patiënten wordt niet vermeld in de vraagstelling. De aanvrager geeft wel aan dat gedurende drie jaar gegevens moeten worden verzameld.
- Patiënten worden bij voorkeur wekelijks beoordeeld, 4 en 8 weken na beëindiging van therapie en daarna elke 4 maanden.
- Er wordt niet specifiek aangegeven hoe de gegevens worden verzameld. Het ligt voor de hand dat dit op basis van een Case Report Form (CRF) zal plaatsvinden.
- De volgende gegevens zullen worden verzameld:
 - Algemeen lichamelijk onderzoek
 - CT of MRI scan van hoofd-hals gebied
 - evt. biopsie en andere relevant imaging-technieken
 - overleving
 - utiliteit (op basis van EQ-5D) in een steekproef van patiënten

Retrospectief onderzoek

De aanvrager geeft aan dat informatie over de vergelijkende behandeling, bestralingstherapie, retrospectief zal worden verzameld. In de brief van de NWHHT, in reactie op het concept rapport, wordt aangegeven dat dit zal gebeuren met behulp van een zogenaamd 'matched control model', waarmee de NWHHT goede ervaringen heeft in eerdere retrospectieve studies.

De gegevens uit het prospectieve onderzoek zullen gebruikt worden om het Belgische rapport⁴ te actualiseren waarbij aandacht wordt gegeven aan de aanpassing van de resultaten op basis van de gegevens over het gebruik van cetuximab in de dagelijkse praktijk. In het rapport zal een uitspraak worden gedaan over:

- De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKUR). Hierbij worden voor de behandeling met cetuximab en radiotherapie ten opzichte van alleen radiotherapie de incrementele kosten per QALY berekend.
- De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). Hierbij worden voor de behandeling met cetuximab en radiotherapie ten opzichte van alleen radiotherapie de incrementele kosten per gewonnen levensjaar en per gewonnen progressievrije levensjaar berekend.

Tabel 1; Inclusie- en exclusiecriteria:

Inclusie:

1. Subjects who have been fully informed about this study prior to registration to the study and have provided their own consent in writing
2. Subjects must have a histologic or cytologic diagnosis of SCCHN of the oropharynx, hypopharynx, or larynx.
3. Subjects must have locally advanced disease (stage III or IV) suitable for local therapy with an expected survival of ≥ 12 months
4. Subjects must have at least one bidimensionally measurable lesion by CT scan, MRI,
5. Subjects with a ECOG performance status of 0-1
6. Subjects who are medically able to withstand a course of definite RT
7. Subjects who have contra-indications to use radio-chemotherapy or who refuse chemotherapy
8. Effective contraception for both male and female subjects if risk of conception exist
9. Subjects who meet the following criteria in laboratory tests performed within 14 days prior to registration:
 - Absolute neutrophil count $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Platelet count $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Total bilirubin $\leq 2.0 \times$ upper limit of normal range
 - ALT or AST $\leq 2 \times$ upper limit of normal range
 - Creatinine clearance ≥ 50 ml/min (Cockcroft formular)

Exclusie:

1. Any systemic chemotherapy in the last 3 years.
2. Previous surgery for the tumor under study other than biopsy.
3. Prior RT to the head and neck.
4. Evidence of distant metastatic disease.
5. Squamous cell carcinoma arising in the nasopharynx or oral cavity
6. Active infection (infection requiring IV antibiotics), including active tuberculosis, and known and declared HIV.
7. Uncontrolled hypertension defined as systolic blood pressure ≥ 180 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 130 mmHg under resting conditions
8. Clinically relevant coronary artery disease or history of myocardial infarction in the last 12 months or high risk of uncontrolled arrhythmia or uncontrolled cardiac insufficiency
9. Previous treatment with monoclonal antibody therapy, or other signal transduction inhibitors or EGFR targeting therapy

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het observationele onderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- De CFH verzoekt de aanvrager de relatie tussen de prospectieve/retrospectieve studies en het gebruikte model uit de Belgische studie uit te werken. Het is voor de CFH onduidelijk welke data uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt in het farmaco-economische model.
- De CFH is van oordeel dat het retrospectief onderzoek naar de vergelijkende behandeling in meer detail zal moeten worden uitgewerkt.
- De CFH is van oordeel dat in principe de EQ-5D bij alle patienten in het prospectieve onderzoek moet worden bepaald. Indien er praktische problemen zijn om gedurende meerdere momenten tijdens het ziektebeloop de gegevens te verzamelen dan kan als alternatief voor de QALY benadering gekozen worden voor de Q-TWiST benadering.¹⁰ Bij deze laatste variant van QALY's bepalen kan volstaan worden met het meten van kwaliteit van leven gegevens voor een beperkt aantal duidelijk te onderscheiden klinische toestanden zoals zijn gedefinieerd in het Belgisch rapport⁴. De kwaliteit van leven gegevens kunnen in dit geval ook transversaal worden bepaald. Wel dienen dan in de studie in plaats van de kwaliteit van leven gegevens de tijdsperioden van de klinische toestanden geregistreerd te worden ten behoeve van de corresponderende 'event' analyses (bijv. Kaplan-Meier).

4.7. Model

De kosteneffectiviteit van cetuximab zoals wordt berekend in het Belgische rapport⁴ is een zogenaamde 'piggy-back' economische evaluatie, waarbij de individuele gegevens uit het klinische onderzoek worden gebruikt om tot de schatting van de kosteneffectiviteit te komen. De volgende uitgangspunten worden hierbij gebruikt:

- De (progressievrije) overleving wordt bepaald op basis van de individuele patiëntgegevens uit de klinische studie⁸ van Bonner en co-auteurs.
- Deze studie heeft maar een beperkte vervolgdur en daarom worden de (progressievrije) overlevingsgegevens met behulp van een overlevingsfunctie geëxtrapoleerd naar levenslang^{11;12}, waarbij ervan wordt uitgegaan dat er een percentage patiënten is dat wordt genezen.
- Voor de patiënten worden elf gezondheidstoestanden gedefinieerd waarin de gezondheidstoestand en dus utiliteit kan verschillen. Deze gezondheidstoestanden kunnen plaatsvinden gedurende (zeven) en na behandeling (4) en worden met name bepaald door het type en de ernst van de bijwerkingen. Ook wordt de lengte van de gezondheidstoestanden geschat.
- Gegevens over utiliteiten worden voor deze elf gezondheidstoestanden geschat uit een studie met 50 Engelse kankerverpleegkundigen met behulp van de EQ-5D. Gedetailleerde informatie over en/of een referentie naar deze studie ontbreken in het rapport.
- Vervolgens worden deze utiliteitsgegevens gecombineerd met de overlevingsgegevens om tot een schatting van het aantal QALY's per patiënt te komen.
- Voor de verschillende bijwerkingen worden de kosten op patiëntniveau geschat op basis van informatie van het Belgische comité van experts en de officiële tarieven (Cecodi 2005).
- Tenslotte worden de effectgegevens, utiliteiten en (progressievrije) overleving, en kostgegevens gecombineerd tot een schatting van de incrementele kosteffectiviteit voor cetuximab en radiotherapie in vergelijking met alleen radiotherapie. Resultaten hiervan zijn al gepresenteerd in paragraaf 4.4.
- De onzekerheid rond de uitkomsten wordt geschat met behulp van bootstrapping, waarbij een random trekking met teruglegging van de 424 patiënten plaatsvindt. Daarnaast wordt er een univariate gevoeligheidsanalyse uitgevoerd (zie paragraaf 4.4) en wordt de invloed van de gebruikte tijdshorizon bepaald (zie paragraaf 4.5).

Vraag: De CFH vraagt de indiener naar een beschrijving of een referentie van de utiliteitenstudie met de Engelse kankerverpleegkundigen.

Conclusie: Het gepresenteerde model is overzichtelijk gepresenteerd, de meeste aannames zijn verantwoord in het rapport. De CFH heeft wel één punt van aandacht:

- In principe is het doel van een doelmatigheidsindicatie om informatie te geven over de intrinsieke doelmatigheid van een therapie in Nederland. Daarom verzoekt de CFH de aanvrager aan te geven in hoeverre deze resultaten naar Nederland kunnen worden vertaald. Daarbij ligt de nadruk met name op de vertaling van de kostengegevens.

5. Uitvoerbaarheid

De voorgestelde studie lijkt op basis van de informatie in de vraagstelling doelmatigheid praktisch uitvoerbaar. Het is echter op dit moment moeilijk te schatten in hoeverre de uitvoering van de prospectieve studie, dat wil zeggen de dataverzameling bij de hoofd-hals centra, zal gaan verlopen. Het is nu nog onduidelijk of voldoende patiënten kunnen worden geïncludeerd.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is mits de medewerking van voldoende hoofd-hals centra gegarandeerd is.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een aantal randvoorwaarden en knelpunten.

- Problemen met de verkrijgbaarheid van kostgegevens op individueel patiëntniveau. De aanvrager stelt voor om indien dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn andere bronnen te gebruiken. Het wordt echter niet duidelijk welke bronnen dat zijn.
- Beoordeling van digitale foto's om de progressie vast te stellen is niet eenvoudig. De aanvrager stelt voor om een onafhankelijke beoordelingscommissie voor bevestiging van de klinische status in te stellen.
- De aanvrager geeft aan dat de 200 patiënten die worden voorgesteld voor evaluatie onvoldoende zijn om tot een statistisch verantwoorde berekening van de overleving te komen.
- De vraag is of het ethisch verantwoord is om alleen radiotherapie te geven indien cetuximab beschikbaar is. Het is daarom onduidelijk in hoeverre voldoende patiënten met alleen radiotherapie in de prospectieve studie worden geïncludeerd. Een retrospectieve verzameling van gegevens is daarom een zinvol alternatief.
- De aanvrager geeft aan dat voor sommige patiënten onvoldoende vervolgduragegevens kunnen worden verzameld indien ze aan het eind van de driejaarsperiode worden geïncludeerd. Om die reden is de CFH van oordeel dat de minimale vervolgdur per patiënt één jaar moet bedragen.

Vraag: De CFH verzoekt de aanvrager in meer detail te beschrijven hoe kostgegevens worden verzameld en welke andere bronnen zullen worden gebruikt indien de individuele patiëntengegevens niet direct beschikbaar zijn

Conclusie: De CFH onderschrijft de genoemde knelpunten en benadrukt dat duidelijk moet worden of voldoende patiënten met alleen radiotherapie kunnen worden geselecteerd in de prospectieve studie.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Er zijn op dit moment geen lopende of geplande studies, die kunnen worden gebruikt voor dit doelmatigheidsonderzoek.

Conclusie: Inclusie van patiënten in het doelmatigheidsonderzoek zal alleen plaatsvinden op basis van de prospectieve studie zoals wordt voorgesteld in de vraagstelling doelmatigheid.

8. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Patiëntpopulatie.* De CFH is van oordeel dat de aanvrager in meer detail moet beschrijven in hoeverre er voldoende patiënten met een minimale vervolgdur van één jaar kunnen worden geïncludeerd in de prospectieve studie.
- *Dataverzameling.* De CFH verzoekt de aanvrager de relatie tussen de dataverzameling in de prospectieve/retrospectieve studies en het gebruikte model uit de Belgische studie uit

te werken. Het is voor de CFH onduidelijk welke data uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt in het farmaco-economische model.

- *Uitkomstmaten.* De aanvrager zal de verzameling van utiliteiten in de prospectieve studie in meer detail moeten beschrijven.
- *Model.* De CFH is van oordeel dat de incrementele kosteneffectiviteit moet worden gepresenteerd voor de verschillende tijdshorizonten.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager bij het uitwerken van het onderzoeksvoorstel rekening zal moeten houden met deze opmerkingen voordat met de dataverzameling wordt gestart.

9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. M-TAG. An economic evaluation of cetuximab (Erbix) in combination with radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced head and neck cancer in Belgium. 2006. M-TAG.
5. 1B-tekst cetuximab. EMEA [2006 Available from: URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm
6. CFH. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab. 2007. Diemen.
7. Commissie BOM. Radiotherapie gecombineerd met cetuximab bij de behandeling van lokaal vergevorderd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Medische Oncologie 2006;(2):52-54.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354(6):567-578.
9. An economic evaluation of cetuximab (Erbix) in combination with radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced head and neck cancer in Belgium [M-TAG; 2006.
10. Cole BF, Gelber RD, Gelber S, Mukhopadhyay P. A quality-adjusted survival (Q-TWiST) model for evaluating treatments for advanced stage cancer. J Biopharm Stat 2004; 14(1):111-124.
11. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. Journal of Royal Statistical Society B 1949; 11:15-53.
12. Yin G, Ibrahim JG. A general class of Bayesian survival models with zero and nonzero cure fractions. Biometrics 2005; 61(2):403-412.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.