

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

2017033152

Datum 10 augustus 2017  
Betreft herbeoordeling cetuximab (Erbix®)

### Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

### Contactpersoon

M. van der Graaff

### Onze referentie

2017033152

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft onlangs een inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van cetuximab uitgevoerd. De beoordeling richtte zich op de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen. Cetuximab in combinatie met FOLFOX is daarbij vergeleken met FOLFOX alleen, Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusie gekomen. Cetuximab heeft in de beoordeelde indicatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFOX alleen. De onderbouwing van deze conclusie vindt u in bijgevoegde beoordelingsrapporten.

Door deze conclusie is een eerder standpunt van het Zorginstituut (gedateerd 23 maart 2015), namelijk dat de combinatie van FOLFOX met cetuximab geen verzekerde zorg is, niet langer geldig. De toenmalige conclusie dat de combinatie van cetuximab met FOLFIRI wel verzekerde zorg is, blijft wel van kracht.

Voor de beoordeelde indicatie is o.a. ook een eerder door het Zorginstituut positief beoordeeld middel beschikbaar, namelijk panitumumab (Vectibix®). De beroepsgroep was al langer van mening dat beide producten in de nu beoordeelde indicatie in wezen gelijkwaardig waren. Tot nu toe was het echter niet mogelijk om deze opvatting te onderbouwen met overtuigende onderzoeksgegevens. Dat is nu wel gebeurd.

De budget impact analyse laat zien dat er kosten gemoeid zijn met de toepassing van de anti-EGFR therapieën die iets hoger liggen dan in het rapport uit 2015 werd geschat. Daar redelijkerwijs verwacht mag worden dat hogere uitgaven van het ene middel compensatie zullen vinden in lagere uitgaven van het andere middel, is de budget impact in dit geval geen goede maat voor een netto verhoging van de uitgaven gemoeid met de behandeling van het gemetastaseerd coloncarcinoom.

Een formele kosteneffectiviteitsanalyse vond het Zorginstituut nu niet opportuun indachtig de aankondiging die het Zorginstituut in het cetuximab rapport uit 2015 heeft gedaan. Die kwam er op neer dat het Zorginstituut in 2019 het gehele indicatiegebied van het gemetastaseerd coloncarcinoom inclusief de gebruikte geneesmiddelen aan een review wil onderwerpen waarbij zowel aspecten van gepast gebruik als kosteneffectiviteit aan de orde zullen komen.

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

10 augustus 2017

**Onze referentie**

2017033152

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Cc aan:

VIG	(t.a.v. dr J. Oltvoort)
NVZ	(t.a.v. drs. H. Kemna)
NFU	(t.a.v. mevr. dr. C.J. Bouma)
NZa	(t.a.v. mevr. drs. M. A.Overgaag-van Hemert)
NVZA	(t.a.v. drs. T. van der Schors)
Patiëntenfederatie Nederland	(t.a.v. mevr. D. Veldman)
VWS	(t.a.v. dr. M.T.M. Van Raaij)
ZN	(t.a.v. mevr. drs. A. Prenger)

Budget Impact Analyse (BIA) van cetuximab  
(Erbix®) bij de indicatie  
eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde  
colorectaal kanker bij patiënten met wild-type  
RAS in combinatie met FOLFOX

Voor herbeoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        08 augustus 2017  
Status        Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2010047387
Volgnummer	2017010822
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	A. Makady
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Complexe Ouderenzorg
Fabrikant	Merck B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Marktpenetratie—8
2.4	Kosten per patiënt per behandeling—9
2.5	Aannames—11
<b>3</b>	<b>Budget Impact Analyse—13</b>
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—13
3.2	Budget impact: breder perspectief—14
<b>4</b>	<b>Conclusie—16</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—17</b>





## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd die ontstaan door vergoeding van cetuximab (Erbix®) als specialistisch geneesmiddel bij de behandeling van wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) in de eerste behandellijn. Ten eerste zijn de totale uitgaven aan cetuximab (Erbix) voor WT-RAS mCRC patiënten in de eerste behandellijn toegelicht. Dit is in het belang van consistentie met de in 2015 door het Zorginstituut (ZIN) gemaakte kostenconsequentieraming van cetuximab bij gemetastaseerd coloncarcinoom.<sup>1</sup> Vervolgens is de budget impact van de vergoeding van cetuximab (Erbix) voor WT-RAS mCRC patiënten in de eerste behandellijn toegelicht.

Uitgangspunten voor de berekeningen zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Cetuximab, een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam, bindt specifiek aan de EGFR, remt de werking daarvan en stimuleert de antilichaamafhankelijke celgedieerde cytotoxiciteit. Cetuximab is geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wild-type oncogen K-RAS in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan (FOLFIRI) en oxaliplatine (FOLFOX).<sup>2</sup>

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Cetuximab (Erbix®) is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wild-type oncogen RAS (WT-RAS) in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan (FOLFIRI) en oxaliplatine (FOLFOX).<sup>2</sup> Verder is cetuximab geïndiceerd als monotherapie voor patiënten waarbij behandeling met oxaliplatine- en irinotecan-gebaseerd therapie gefaald heeft en intolerant zijn voor irinotecan.<sup>2</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Volgens de huidige nationale en internationale richtlijnen, worden patiënten met deze aandoening op dit moment behandeld met oxaliplatine en 5-FU bevattende chemotherapie (FOLFOX, CAPOX) in combinatie met een add-on "targeted" therapie (oftewel biologicals) in de eerste lijn.<sup>3;4</sup> De keus voor biologicals bestaat momenteel uit twee middelen: bevacizumab (Avastin®) en panitumumab (Vectibix®).

Panitumumab is een EGFR remmer en wordt toegepast bij WT-RAS patiënten, net zoals cetuximab. Derhalve zou de toepassing van cetuximab in het behandelalgoritme overeen moeten komen met het toepassen van panitumumab als add-on "targeted" therapie in de eerste lijn.

Behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie (FOLFIRI, CAPIRI) wordt ook toegepast in de eerste lijn.<sup>3;4</sup> Verder wordt het combineren van panitumumab of cetuximab met capecitabine-bevattende therapie afgeraden.<sup>3</sup> Echter, zal dit rapport

ervan uitgaan dat mCRC patiënten in de eerste lijn grotendeels met een combinatie van FOLFOX en biological behandeld worden. Dit wordt in sectie 2.1 nader toegelicht.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Het aantal incidente CRC patiënten in Nederland bedroeg 15.427 in 2015.<sup>5</sup> Verder neemt het aantal nieuwe CRC patiënten met 1% à 3% per jaar toe.<sup>5</sup> In de berekening is een jaarlijkse groei van 2% in het totaal aantal patiënten aangenomen. Gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie tonen aan dat in 2010, 22% van CRC patiënten stadium IV patiënten waren (gemetastaseerde ziekte; mCRC).<sup>5</sup> Uit de PRIME studie, waarbij panitumumab wordt onderzocht bij mCRC patiënten, is gebleken dat 48% van de patiënten het WT-RAS hebben.<sup>6</sup> Uit een andere studie is het percentage 53% gebleken.<sup>7</sup> In deze berekening is een percentage van 50% WT-RAS patiënten gehanteerd. In principe, komen al deze patiënten in aanmerking voor behandeling met een biological (cetuximab, bevacizumab of panitumumab).

Op basis van deze gegevens, komt het aantal CRC patiënten in Nederland uit op 16.372 uit in 2018, 16.699 patiënten in 2019, en 17.033 patiënten in 2020. Het aantal patiënten met mCRC (gemetastaseerde ziekte) zal vervolgens 3.602, 3.674, en 3.748 bedragen in het jaar 2018, 2019 en 2020, respectievelijk. Het aantal WT-RAS patiënten die in aanmerking voor behandeling met biologicals komen zal 1.801, 1.837 en 1.874 bedragen in het jaar 2018, 2019 en 2020, respectievelijk.

In het door ZIN geschreven rapport over cetuximab bij coloncarcinoom (2015), is door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) aangenomen dat 10% van WT-RAS patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals (inclusief cetuximab) geen behandeling met biologicals zullen krijgen (bijvoorbeeld wegens persoonlijk keus, behandeling met andere chemotherapie of contra-indicaties).<sup>1</sup> Deze aanname is in deze berekening meegenomen. Derhalve zal het aantal WT-RAS patiënten die in aanmerking voor behandeling met biologicals komen, en werkelijk met een biological behandeld worden, 1.621, 1.654 en 1.687 patiënten bedragen in het jaar 2018, 2019 en 2020, respectievelijk.

Een overzicht van het geschat aantal patiënten met mCRC dat jaarlijks met biologicals in de eerste lijn zullen worden behandeld is in Tabel 1 weergegeven.

#### Contra-indicaties

De combinatie van cetuximab en oxaliplatine bevattende chemotherapie is contrageïndiceerd voor patiënten met gemuteerd RAS gen of voor wie de mutatie status voor RAS onbekend is. Aangezien behandeling met cetuximab gepaard gaat met een diagnostische toetsing van RAS status, zal het Zorginstituut aannemen dat alle patiënten die in aanmerking komen voor cetuximab het WT-RAS genotype hebben.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom dat jaarlijks met biologicals behandeld wordt (cetuximab , bevacizumab of panitumumab)**

	2018	2019	2020
Aantal nieuwe CRC patiënten (2% jaarlijkse groei) <sup>5</sup>	16.372	16.699	17.033

Aantal mCRC patiënten (metastaserende ziekte; 22%) <sup>5</sup>	3.602	3.674	3.748
Aantal patiënten met wild-type RAS gen (50%) <sup>1</sup>	1.801	1.837	1.874
Aantal patiënten dat werkelijk met biologicals behandeld wordt (90%; o.a. wegens persoonlijke keus, behandeling met andere chemotherapie of contra-indicaties) <sup>1</sup>	1.621	1.654	1.687
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks daadwerkelijk met biologicals behandeld wordt</b>	<b>1.621</b>	<b>1.654</b>	<b>1.687</b>

Indicatieverbreding/ off-label gebruik:

Gebruik van cetuximab in tweedelijns behandeling van mCRC heeft een minderwaarde advies gekregen ten opzichte van irinotecan of oxaliplatine bevattende chemotherapie bij een eerder uitgevoerde farmacotherapeutische beoordeling door het Zorginstituut (2009).<sup>8</sup> Echter, heeft het gebruik van cetuximab in de derde lijn gelijke waarde gekregen ten opzichte van panitumumab bij dezelfde beoordeling. Derhalve kunnen extra kosten verwacht zijn voor het toepassen van cetuximab in de derde lijn. Deze kosten zijn niet in deze berekening meegenomen.

Off-label gebruik van cetuximab wordt niet verwacht, aangezien de aanwezigheid van landelijke klinische richtlijnen omtrent farmaceutische behandeling van mCRC<sup>3;4</sup> en contra-indicatie van cetuximab gebruik bij patiënten waarvan RAS mutatie status onbekend is.<sup>2</sup>

## 2.2 Substitutie

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

## 2.3 Marktpenetratie

Nauwkeurige gegevens omtrent het huidige toepassen van zowel bevacizumab als panitumumab in eerstelijns behandeling van mCRC ontbreken. Hierdoor is het onmogelijk het totale aantal patiënten die met bevacizumab en panitumumab behandeld worden te specificeren en de verdeling van mCRC patiënten tussen de twee biologicals in kaart te brengen. Daarnaast geeft de huidige literatuur aan dat geen klinisch relevant verschil in effectiviteit bestaat tussen bevacizumab en panitumumab in de eerste lijn.<sup>4</sup>

In de door ZIN gemaakte kostenconsequentieraming van cetuximab bij gemetastaseerd coloncarcinoom (2015) worden twee scenario's doorgerekend.<sup>1</sup> In het belang van consistentie, zal deze berekening hetzelfde uitgangspunt en scenario's hanteren bij de berekeningen.

Uitgangspunt is dat van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals (zoals beschreven in tabel 1) 10% geen biological krijgt, 30% bevacizumab krijgt, en 60% een EGFR-remmer krijgt (cetuximab of panitumumab). Hierbij neemt het Zorginstituut aan dat het aantal patiënten dat bevacizumab krijgt onafhankelijk is van de keuzemogelijkheden tussen EGFR remmers (panitumumab en cetuximab).

In het eerste scenario, wordt de marktpenetratie van cetuximab op 2,5%, 5% en 10% ingeschat in 2018, 2019 en 2020, respectievelijk. In het tweede scenario, wordt berekend wat de budget impact is wanneer beide EGFR-remmers even veel worden voorgeschreven. Derhalve wordt in het tweede scenario de marktpenetratie van cetuximab op 10%, 20% en 30% ingeschat in 2018, 2019 en 2020, respectievelijk.

Een overzicht van de gehanteerde marktpenetratie percentages voor cetuximab en marktaandelen voor bevacizumab en panitumumab bij beide scenario's is in tabel 2 weergegeven.

**Tabel 2: Marktpenetratie percentages voor cetuximab en marktaandelen voor bevacizumab en panitumumab in 2018, 2019 en 2020.**

<b>Marktpenetratie percentages/ Marktaandelen (Scenario 1)</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
cetuximab (Erbix®)	2,5%	5%	10%
bevacizumab (Avastin®)	30%	30%	30%
panitumumab (Vectibix®)	57,5%	55%	50%
geen biological	10%	10%	10%
<b>Marktpenetratie percentages/ Marktaandelen (Scenario 2)</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
cetuximab (Erbix®)	10%	20%	30%
bevacizumab (Avastin®)	30%	30%	30%
panitumumab (Vectibix®)	50%	40%	30%
geen biological	10%	10%	10%

## 2.4 Kosten per patiënt per behandeling

### Cetuximab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van cetuximab bedraagt €1.129,26 per flacon van 500mg en €225,83 per flacon van 100mg.<sup>9</sup>

Het behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur) bestaat uit intraveneuze toediening van een initiële dosis van 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg cetuximab per m<sup>2</sup>. Er wordt een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m<sup>2</sup> 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: €1.806,75) en een vervolgdosis 450 mg (dus 1 flacon van 500 mg; kosten: €1.129,26). Er wordt van uit gegaan dat de overgebleven aangebroken flacon niet hergebruikt wordt bij een volgende patiënt.

In de Nederlandse praktijk lijkt standaard eerstelijns chemotherapie te bestaan uit oxaliplatine bevattende therapie.<sup>3</sup> Uit de publicatie van de OPUS studie blijkt dat patiënten met WT-RAS genotype behandeld met cetuximab en FOLFOX een mediaan van 23 vervolgbehandelingen nodig hadden.<sup>10</sup> Het TAILOR studie rapport beschrijft voor de combinatie cetuximab en FOLFOX een mediane behandelduur van 25,8 weken (data on file). Bij voorkeur wordt in de berekening een gemiddeld aantal vervolgbehandelingen in de dagelijkse praktijk gebruikt maar dit getal is niet beschikbaar. Uit de beschikbare gegevens kan niet worden beredeneerd of het gemiddelde hoger of lager ligt dan de mediaan. Derhalve, zal bij deze berekening ervan uitgegaan worden dat de mediane behandelduur 26 weken bedraagt. Dit komt

overeen met de mediane behandelduur voor panitumumab, zoals door het Zorginstituut eerder geconstateerd.<sup>11</sup>

Uitgaand van bovenstaande aannames zijn de gemiddelde kosten per patiënt per kuur in de eerstelijns behandeling met cetuximab:  $(1 \times \text{€}1.806,75) + (25 \times 1.129,36) = \text{€}30.038,27$  (Tabel 3).

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor de toepassing van cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom**

	<i><b>cetuximab</b></i>
AIP van cetuximab per flacon van 500 mg	€1.129,26
Aantal verpakkingen nodig	26
AIP van cetuximab per flacon van 100 mg	€225,83
Aantal verpakkingen nodig	3
<b>Totale kosten per kuur</b>	<b>€ 30.038,27</b>

#### Bevacizumab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van bevacizumab bedraagt €1.310,65 per flacon van 400mg (25 mg/ml, 16 ml) en €327,66 per flacon van 100mg (25mg/ml, 4ml).<sup>9</sup>

Het behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur) bestaat uit intraveneuze toediening van 5mg/kg lichaamsgewicht of 10mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken óf 7.5mg/kg lichaamsgewicht of 15mg/kg lichaamsgewicht per 3 weken.<sup>12</sup> Gegevens omtrent de in de praktijk gehanteerde dosering voor mCRC patiënten ontbreken. In deze berekening, zal aangenomen worden dat de gemiddelde dosering 5 mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken is net zoals in de eerdere berekening van het ZIN in 2015<sup>1</sup>. Deze dosering is in het eerder door ZIN geschreven kostenconsequentieraming van cetuximab gehanteerd.<sup>1</sup> Uitgaand van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70kg, zal de benodigde dosering per patiënt 350mg per 2 weken zijn. Vervolgens zal per patiënt 1 flacon van 400mg nodig zijn per 2 weken (kosten: €1.310,65).

Behandeling met bevacizumab gaat door tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit.<sup>13</sup> In de studie van Saltz et al<sup>14</sup> wordt een mediaan behandelduur van 27 weken beschreven voor bevacizumab in combinatie met oxaliplatin gebaseerde chemotherapie. In deze berekening zal deze duur gehanteerd worden.

Uitgaand van bovenstaande aannames zijn de mediaan gemiddelde kosten per patiënt per kuur in de eerstelijns behandeling met bevacizumab:  $(27/2 \times \text{€}1.310,65) = \text{€}17.693,78$ .

#### Panitumumab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van panitumumab bedraagt €1.899,17 per flacon van 400mg (20mg/ml, 20ml) en €474,78 per flacon van 100mg (20mg/ml, 5ml).<sup>9</sup>

Het behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur) bestaat uit intraveneuze toediening van 6 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken tot ziekteprogressie. Uit de PRIME studie blijkt dat patiënten met WT-RAS genotype gemiddeld 26 weken behandeld worden tot progressie, overeenkomstig met 13 toedieningen en gemiddelde dosering van 418 mg, bij een gemiddeld gewicht van 70 kg.<sup>6</sup> Dit komt overeen met een flacon van 400 mg en een flacon van 100 mg per patiënt per toediening (kosten: €2.373,95). Er wordt van uit gegaan dat de overgebleven aangebroken flacon niet hergebruikt wordt bij een volgende patiënt.

Uitgaand van bovenstaande aannames zijn de gemiddelde kosten per patiënt per kuur in de eerstelijns behandeling met panitumumab:  $(13 \times \text{€}2.373,95) = \text{€}30.861,35$ .

Het toedienen van alle drie biologicals vindt plaats onder begeleiding van een medisch specialist in een intramurale setting. Alle drie biologicals worden tevens middels een infuus intraveneus toegediend. Echter, de toediening van cetuximab vindt wekelijks plaats<sup>2</sup>, in tegenstelling tot twee wekelijks zoals met panitumumab en bevacizumab.<sup>15</sup> De kosten per toediening verschillen op basis van de klinische setting, namelijk of toediening tijdens een polikliniekbezoek of dagopname in het ziekenhuis, of met klinische opname in het ziekenhuis plaatsvindt<sup>16</sup>. Op basis van open DIS data is te zien dat er in 2015 de kosten per toediening €805 en €3.110 bedroegen, respectievelijk. Bovendien, verschilt het aantal patiënten per setting<sup>16</sup>. In 2015 zijn 2.741 patiënten met gemetastaseerde kanker van dikke darm of endeldarm tijdens een polikliniekbezoek of dagopname met chemotherapie behandeld<sup>16</sup>. Anderzijds zijn in 2015 1.128 patiënten behandeld met klinische opname in het ziekenhuis. De invloed van toedieningskosten op de budget impact is in sectie 3.2 nader uitgewerkt.

Tabel 4 vat de geneesmiddelkosten samen voor cetuximab, bevacizumab en panitumumab per patiënt per behandeling.

**Tabel 4: Kosten per patiënt per kuur voor het toepassen van cetuximab, bevacizumab en panitumumab.**

	<b>Cetuximab</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Panitumumab</b>
Dosering per 2 weken (unit)	400mg per m <sup>2</sup> lichaamsoppervlak	5mg/kg lichaamsgewicht	6 mg/kg lichaamsgewicht
Dosering per 2 weken (mg)	720mg	350mg	420mg
Behandelduur	26 weken	27 weken	26 weken
AIP per verkoopeenheid	€1.129,26 (flacon 500mg) €225,83 (flacon 100mg)	€1.310,65 (flacon 400mg) €327,66 (flacon 100mg)	€1.899,17 (flacon 400mg) €474,78 (flacon 100mg)
Eenheden per kuur	26 x flacon 500mg 3 x flacon 100mg	13 x flacon 400mg	13 x flacon 400mg 13 x flacon 100mg
<b>AIP per kuur</b>	$(26 \times \text{€}1.129,26) + (3 \times \text{€}225,83) = \text{€}30.786,03$	$(27/2 \times \text{€}1.310,65) = \text{€}18.184,64$	$(13 \times \text{€}1.899,17) + (13 \times \text{€}474,78) = \text{€}30861,35$
<b>Totale kosten per patiënt per kuur</b>	<b>€30.038,27</b>	<b>€17.693,78</b>	<b>€30.861,35</b>

## 2.5 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- mCRC patiënten in de eerste lijn worden grotendeels met een combinatie van FOLFOX en biological behandeld.
- In de berekening is een groei van 2% van het totaal aantal CRC patiënten aangenomen.
- In de berekening is een percentage van 50% WT-RAS patiënten gehanteerd. In principe, komen al deze patiënten in aanmerking voor behandeling met een biological (cetuximab, bevacizumab of panitumumab).
- Patiënten die werkelijk met biologicals behandeld worden zijn niet hyperallergisch zijn voor cetuximab.
- Alle patiënten die behandeld worden met cetuximab hebben het WT-RAS

- genotype. Off-label gebruik van cetuximab wordt dus niet verwacht.
- Van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals krijgt 10% geen biological, 30% bevacizumab, en 60% een EGFR-remmer (cetuximab of panitumumab). Het percentage patiënten dat bevacizumab krijgt is dus onafhankelijk van de keuzemogelijkheden tussen EGFR remmers (panitumumab en cetuximab).
  - In het eerste scenario, wordt de marktpenetratie van cetuximab op 2,5%, 5% en 10% ingeschat in 2018, 2019 en 2020, respectievelijk. In het tweede scenario wordt de marktpenetratie van cetuximab op 10%, 20% en 30% ingeschat in 2018, 2019 en 2020, respectievelijk.
  - De mediane behandelduur met cetuximab bedraagt 26 weken.
  - Kosten van intraveneuze toedieningen verschillen tussen cetuximab en de overige behandelingen. De invloed hiervan op de budget impact van cetuximab is in sectie 3.2 nader uitgewerkt.



### 3 Budget Impact Analyse

#### 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelenkosten

Uitgaande van de bovenstaande aannames zijn de totale uitgaven aan cetuximab voor mCRC in het eerste scenario €1,35 miljoen in 2018, €2,76 miljoen 2019 en €5,63 miljoen in 2020 (tabel 5). De totale uitgaven aan cetuximab voor mCRC in het tweede scenario zijn €5,41 miljoen in 2018, €11,04 miljoen in 2019 en €16,88 miljoen in 2020 (tabel 5).

**Tabel 5. Totale uitgaven aan cetuximab in mCRC in de eerste lijn voor beide scenario's (Scenario 1 & 2).**

<b>Scenario 1</b>			
<b>Jaar</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Totaal aantal nieuwe wild type RAS mCRC patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals	1801	1837	1874
Marktpenetratie	2,5%	5%	10%
Aantal met cetuximab behandelde mCRC patiënten	45	92	187
Geneesmiddelenkosten cetuximab (jaarlijks €30.786,03 per patiënt)	€ 1.352.473	€ 2.759.015	€ 5.629.172
<b>Scenario 2</b>			
<b>Jaar</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Totaal aantal nieuwe wild type RAS mCRC patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met biologicals	1801	1837	1874
Marktpenetratie	10%	20%	30%
Aantal met cetuximab behandelde mCRC patiënten	180	367	562
Geneesmiddelenkosten cetuximab (jaarlijks €30.786,03 per patiënt)	€ 5.409.892	€ 11.036.060	€ 16.887.515

Aangezien cetuximab geen invloed heeft op het marktaandeel van bevacizumab en dat het gebruiken van cetuximab deels panitumumab zal vervangen, is de budget impact van cetuximab weergegeven ten opzichte van panitumumab (tabel 6). Uitgaande van de bovenstaande aannames is de budget impact van cetuximab voor mCRC in het eerste scenario -€37.059 in 2018, -€75.600 in 2019 en -€154.245 in 2020 (tabel 6). De budget impact van cetuximab voor mCRC in het tweede scenario is -€148.237 in 2018, -€302.400 in 2019 en -€462.736 in 2020.

**Tabel 6: Budget impact van cetuximab voor WT-RAS mCRC patiënten in de eerste lijn op basis van Scenario 1 en Scenario 2.**

<b>Jaar (Scenario)</b>	<b>Behandeling</b>	<b>Markt-penetratie</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Totale kosten/jaar cetuximab</b>	<b>Totale kosten/jaar panitumumab</b>	<b>Totale kosten/jaar inclusief substitutie</b>
2018 (1)	panitumumab	2.5%	45	€ 1.352.473	€ 1.389.532	-€ 37.059
2018 (2)		10%	180	€ 5.409.892	€ 5.558.129	-€ 148.237
2019 (1)	panitumumab	5%	92	€ 2.759.015	€ 2.834.615	-€ 75.600
2019 (2)		20%	367	€ 11.036.060	€ 11.338.460	-€ 302.400

2020 (1)	panitumumab	10%	187	€ 5.629.172	€ 5.783.417	-€ 154.245
2020 (2)		30%	562	€ 16.887.515	€ 17.350.251	-€ 462.736

### 3.2 Budget impact: breder perspectief

Het toedienen van zowel cetuximab als panitumumab vindt plaats onder begeleiding van een medisch specialist in een intramurale setting. Alle twee de biologicals worden middels een infuus intraveneus toegediend. Echter, moet er opgemerkt worden dat de toediening van cetuximab wekelijks plaatsvindt<sup>2</sup>, in tegenstelling tot tweewekelijks voor panitumumab.<sup>15</sup>

De kosten per toediening verschilt op basis van de klinische setting, namelijk of toediening tijdens een polikliniekbezoek of dagopname in het ziekenhuis, of met klinische opname in het ziekenhuis plaatsvindt<sup>16</sup>. Op basis van open DIS data is te zien dat er in 2015 de kosten per toediening €810 en €3.130 bedroegen, respectievelijk<sup>16</sup>. Bovendien verschilt het aantal patiënten per setting. In 2015 zijn 2.845 patiënten met gemetastaseerde kanker van dikke darm of endeldarm tijdens een polikliniekbezoek of dagopname met chemotherapie behandeld. Anderzijds zijn in 2015 1.184 patiënten behandeld met klinische opname in het ziekenhuis<sup>16</sup>. Naar verhouding werden 2,4 keer patiënten in de eerste setting behandeld als in de tweede. De keuze of een patiënt opgenomen wordt in het ziekenhuis hangt van de algehele gezondheid en ziektebeeld af.

Derhalve, kan aangenomen worden dat voor de 26 benodigde toedieningen per kuur voor cetuximab gemiddeld 18 tijdens het polikliniekbezoek of dagopname plaatsvinden en 8 met klinische opname. Voor de 13 benodigde toedieningen per kuur voor panitumumab, vinden gemiddeld 9 tijdens het polikliniekbezoek of dagopname plaats en 3 met klinische opname (tabel 7). De bijbehorende toedieningskosten voor cetuximab bedragen €39.620 per patiënt per kuur en voor panitumumab €19.810 per patiënt per kuur.

**Tabel 7. Toedieningskosten voor behandeling tijdens polikliniekbezoek of dagbehandeling of met klinische opname in het ziekenhuis per kuur voor cetuximab en panitumumab.**

Behandeling	Aantal toedieningen tijdens polikliniekbezoek of dagbehandeling per kuur	Aantal toedieningen met klinische opname in het ziekenhuis	Totale toedieningskosten per kuur
Cetuximab	18	8	$(18 * €810) + (8 * €3130) = €39.620$
Panitumumab	9	4	$(9 * €810) + (4 * €3130) = €19.810$

Uitgaande van de bovenstaande aannames en rekening houdend met toedieningskosten zijn de totale uitgaven aan cetuximab voor mCRC in het eerste scenario €3,10 miljoen in 2018, €6,32 miljoen 2019 en €12,90 miljoen in 2020 (tabel 8). De totale uitgaven aan cetuximab voor mCRC in het tweede scenario zijn €12,40 miljoen in 2018, €25,29 miljoen in 2019 en €38,70 miljoen in 2020.

Uitgaande van de bovenstaande aannames en rekening houdend met toedieningskosten is de budget impact van cetuximab voor mCRC in het eerste scenario €836.115 in 2018, €1,71 miljoen in 2019 en €3,48 miljoen in 2020 (tabel

8). De budget impact van cetuximab voor mCRC in het tweede scenario is €3,34 miljoen in 2018, €6,82 miljoen in 2019 en €10,44 miljoen in 2020.

**Tabel 8. Budget impact van cetuximab voor WT-RAS mCRC patiënten in de eerste lijn op basis van Scenario 1 en Scenario 2.**

Jaar (Scenario)	Behandeling	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Cetuximab <sup>1</sup>	Totale kosten/jaar Panitumumab <sup>2</sup>	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018 (1)	panitumumab	2.5%	45	€ 3.098.822	€ 2.262.707	€ 836.115
2018 (2)		10%	180	€ 12.395.288	€ 9.050.827	€ 3.344.461
2019 (1)	panitumumab	5%	92	€ 6.321.528	€ 4.615.871	€ 1.705.657
2019 (2)		20%	367	€ 25.286.112	€ 18.463.486	€ 6.822.626
2020 (1)	panitumumab	10%	187	€ 12.897.707	€ 9.417.684	€ 3.480.022
2020 (2)		30%	562	€ 38.693.120	€ 28.253.053	€ 10.440.066

1. Kosten bevatten kuur (€30.038,27) en gemiddelde toedieningskosten per kuur (€39.370)

2. Kosten bevatten kuur (€30.861,35) en gemiddelde toedieningskosten per kuur (€19.685)

## 4 Conclusie

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 cetuximab in eerstelijns behandeling van mCRC circa €16,88 miljoen euro bedragen.

Rekening houdend met de bovenstaande aannames zal de budget impact van cetuximab in eerstelijns behandeling van mCRC in het 3e jaar na deze beoordeling circa -€462.736 bedragen. Hierbij moet benadrukt worden dat extra kosten van wekelijkse toediening van cetuximab niet zijn meegenomen.

Echter, wanneer toedieningskosten meegenomen worden in de berekening, bedragen de geschatte kosten voor het toedienen van cetuximab in eerstelijns behandeling van mCRC in het 3e jaar na deze beoordeling circa €38,69 miljoen. Hierdoor stijgt de budget impact van cetuximab tot circa €10,44 miljoen.

Het Zorginstituut acht de kans aanzienlijk dat de budget impact van cetuximab hoger dan €2,5 miljoen zal zijn. Daardoor kan het Zorginstituut in beginsel een formele farmaco-economische beoordeling aangewezen achten. Uit de in 2015 gepubliceerde kostenconsequentieraming van het gebruik van panitumumab bij dezelfde indicatie bleek de verwachte budget impact van panitumumab ook hoger dan €2,5 miljoen. Echter, het Zorginstituut heeft de fabrikant toen niet verzocht een farmaco-economisch dossier in te dienen. Eén van de redenen was dat de toenmalige beoordeling van panitumumab plaatsvond tegen de achtergrond van de recent afgeschafte beleidsregels dure geneesmiddelen. Bovendien, aangezien beide middelen als even effectief beschouwd worden door de beroepsgroep en de beroepsgroep mede verantwoordelijkheid draagt voor kostenbeheersing in ziekenhuizen binnen de budgettaire ruimte, acht het Zorginstituut de kans klein dat in de praktijk een grote inzet zal plaatsvinden van een netto duurdere optie zonder dat dit gepaard gaat met wezenlijk betere resultaten. Derhalve zal het Zorginstituut in dit specifieke geval geen formele farmaco-economische beoordeling voor cetuximab aanvragen. Dit besluit is genomen met oog op consistentie met de voormalige beoordeling van panitumumab en het als laag ingeschatte risico voor het gezondheidzorgbudget.

Tenslotte speelt ook nog mee dat het Zorginstituut als bij een eerdere beoordeling van cetuximab in 2015 heeft aangekondigd dat er in 2019 een algehele review van het indicatiegebied gemetastaseerd coloncarcinoom zal plaatsvinden. Hierbij is nadrukkelijk gesteld dat er op dat moment zowel naar goed gebruik als kosteneffectiviteit zal worden gekeken.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.*

## 5 Referenties

- (1) Zorginstituut Nederland. Cetuximab (Erbix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/23/cetuximab-erbitux-bij-gemetastaseerd-coloncarcinoom> [serial online] 2015; Accessed 24 March 2017.
- (2) European Medicines Agency. Erbitux EPAR: Summary of Product Characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) [serial online] 2015; Accessed 24 March 2017.
- (3) IKNL. Colorectaalcarcinoom: Landelijke richtlijn versie 3.0. IKNL 2014.
- (4) E.Van Cutsem ACRAASJHVKDAEA, guilar. ESMO Consensus guidelines for the management of patient with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016.
- (5) IKNL. Nederlandse Kankerregistratie. 2017. 24-3-2017.
- (6) 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. *Journal of clinical oncology* 2010;28:4697-4705.
- (7) De Roock W, Claes B, Bernasconi D 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. *The lancet oncology* 2010;11:753-762.
- (8) Zorginstituut Nederland. Cetuximab (Erbix®) bij 2e en 3e lijnsbehandeling gemetastaseerde colorectale kanker. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/09/28/cetuximab-erbitux-bij-tweede--en-derdelijnsbehandeling-van-gemetastaseerde-colorectale-kanker> [serial online] 2009; Accessed 24 March 2017.
- (9) Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten. 2017. 24-3-2017.
- (10) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology* 2011;22:1535-1546.
- (11) Zorginstituut Nederland. Panitumumab (Vectibix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/23/panitumumab-vectibix-bij-gemetastaseerd-coloncarcinoom> [serial online] 2015; Accessed 24 March 2017.

*nl/publicaties/rapport/2015/03/23/panitumumab-vectibix-bij-gemetastaseerd-coloncarcinoom* [serial online] 2015; Accessed 24 March 2017.

- (12) Farmaceutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> . 2017. 24-3-2017.
- (13) European Medicines Agency. Avastin EPAR: Summary of Product Characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf) [serial online] 2017; Accessed 24 March 2017.
- (14) Saltz LB, Clarke S, Daz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology* 2008;26:2013-2019.
- (15) European Medicines Agency. Vectibix EPAR: Summary of Product Characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000741/WC500187313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500187313.pdf) [serial online] 2017; Accessed 24 March 2017.
- (16) Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. <http://opendisdata.nl/> [serial online] 2017; Accessed 1 May 2017.

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab  
(Erbix®) in combinatie met FOLFOX, als  
eerstelijnsbehandeling van patiënten met  
gemetastaseerde colorectale kanker met  
EGFR-expressie en het wild-type RAS-gen

Onderdeel van de (her-)beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 26 juni 2017  
Status Definitief





## Colofon

Zaaknummer	2010047387
Volgnummer	2017008080
Contactpersoon	Dr. M. van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	Dr. M.W. van der Linden
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

<b>1</b>	<b>Inleiding 7</b>
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 8
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies 11</b>
2.1	Zoekstrategie 11
2.2	Databases & websites 11
2.3	Selectiecriteria 11
<b>3</b>	<b>Resultaten 13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch 13
3.2	Gunstige effecten 13
3.3	Ongunstige effecten 18
3.4	Ervaring 23
3.5	Toepasbaarheid 23
3.6	Gebruiksgemak 24
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 25
<b>4</b>	<b>Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27</b>
4.1	Oud advies 27
4.2	Nieuw advies 27
	<b>Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 29</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 30</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 31</b>
	<b>Literatuur 33</b>



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van cetuximab bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen. Cetuximab in combinatie met FOLFOX is daarbij vergeleken met FOLFOX alleen, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de volgende eindconclusie gekomen: 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. Cetuximab in combinatie met FOLFOX heeft, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-)expressie en het wild-type RAS-gen, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFOX alleen.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 juni 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk Oncologie van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Ontstaanswijze*

Vooraf bij het meest voorkomende histologische type, adenocarcinoom, spelen dieet, roken, alcoholgebruik, ziekte van Crohn, familiale adenomateuze polyposis coli en andere etiologische factoren een rol.<sup>1</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

Klachten die passen bij colorectaal carcinoom zijn buikpijn, tekenen van darmobstructie, gewichtsverlies, bloedingen en diarree.<sup>1</sup> Colonoscopie is de referentiestandaard voor de detectie van colorectaal carcinoom door de combinatie van hoge sensitiviteit met hoge specificiteit (histopathologie). CT-colografie, MR-colografie of X-colon kunnen overwogen worden als alternatief voor een volledig darmonderzoek.<sup>2</sup>

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De 10-jaarsprevalentie van colorectaal carcinoom op 1 januari 2012 was, volgens gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie, 63.000 patiënten. Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 15.000 nieuwe patiënten vastgesteld. 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.<sup>3</sup>

### 1.1.4 *Ernst*

De sterfte binnen vijf jaar na diagnose van coloncarcinoom en rectumcarcinoom was 61% over de periode 2006-2010.<sup>3</sup> Voor colorectaal carcinoom neemt evenals voor andere maligniteiten de (gestandaardiseerde) overlijdenskans in de tijd af.

### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

In Nederland is oxaliplatine en 5-FU-bevattende chemotherapie - meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine, al dan niet in combinatie met bevacizumab - de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC).<sup>4</sup>

In de richtlijn 'Colorectaal carcinoom' van de Landelijke werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (april 2014)<sup>1</sup> heeft gezien de hogere kans op remissie 'doublet chemotherapie met een fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan sterk de voorkeur boven fluoropyrimidine monotherapie. Schema's met combinatie chemotherapie (doublet of eventueel triplet) in combinatie met targeted therapie geven de grootste kans op een objectieve respons. Er is geen optimaal schema chemotherapie+targeted therapie aan te geven voor patiënten die in aanmerking lijken te komen voor een secundaire resectie van levermetastasen.' In de richtlijn wordt voorts gesteld: 'Er is ten aanzien van de keuze van targeted therapie bij RAS wildtype tumoren geen duidelijke voorkeur voor een anti-EGFR antilichaam (cetuximab of panitumumab) boven bevacizumab.' Voor patiënten met irresectabel gemetastaseerd colorectaal carcinoom is de aanbeveling 'Systemische therapie bestaande uit chemotherapie in combinatie met targeted therapie (bevacizumab of cetuximab/panitumumab) heeft een levensverlengend effect bij patiënten met een irresectabel gemetastaseerd colorectaal carcinoom.' De richtlijnen van de CieBOM en

de Landelijke Werkgroep sluiten aan bij internationale richtlijnen.<sup>5,6</sup>

### 1.1.6 *Cetuximab (Erbix®) vloeistof voor intraveneuze infusie 5 mg/ml*

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Erbix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wildtype RAS-gen:

- in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan,
- als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX,
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.

Alleen de bovenstaande deelindicatie "(...) als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX" is hier beoordeeld.

Cetuximab is ook geregistreerd voor behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

#### 1.1.6.2 Dosering

Initiële dosis 400 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door 250 mg/m<sup>2</sup> wekelijks.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Cetuximab, een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam, bindt specifiek aan de epidermale groeifactor receptor (EGFR), remt de werking daarvan en stimuleert de antilichaamafhankelijke celgedieerde cytotoxiciteit.

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van cetuximab (Erbix®) in combinatie met FOLFOX, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie en het wild-type RAS-gen, vergeleken met FOLFOX alleen?

### 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen, die in aanmerking komen voor eerstelijnsbehandeling met FOLFOX.

### 1.2.3 *Interventie*

Eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met FOLFOX.

### 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

In Nederland is oxaliplatine en 5-FU-bevattende chemotherapie - meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine, al dan niet in combinatie met bevacizumab - de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC).<sup>7</sup> Eerder is aangetoond, dat het toevoegen van cetuximab aan capecitabine-bevattende chemotherapie geen therapeutische meerwaarde heeft.<sup>8,9</sup> Cetuximab in combinatie met FOLFIRI is eerder beoordeeld.<sup>10</sup> FOLFOX alleen is de behandeling waarmee wordt vergeleken.



#### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Gunstige effecten worden bij voorkeur uitgedrukt in klinisch relevante uitkomstmaten, die effecten weergeven die voor de patiënt merkbaar zijn, zoals de mate van morbiditeit, mortaliteit en/of kwaliteit van leven.<sup>11</sup> Surrogaat-uitkomsten zijn in het algemeen voor de patiënt niet merkbaar. De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie wordt gedocumenteerd volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria.<sup>12</sup> De tumorrespons (Objective Response ofwel Overall Response: Complete Respons, Partiële Respons en Stabiele Ziekte) wordt eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria. De generieke kwaliteit van leven kan worden gemeten met de EuroQOL-5-dimensies Health State Index (EQ-5D HSI: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar als de EORTC-QLQ C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30).

#### 1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Uitgaande van de PASKWIL criteria 2016 (Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence), die de beroepsgroep (NVMO, Commissie BOM) hanteert, behoren winst in totale overleving > 12 weken of hazard ratio < 0,7 en winst in progressievrije overleving > 12 weken of hazard ratio < 0,7 tot de beoordelingscriteria.<sup>13</sup> Dit houdt in dat een follow-upduur van ten minste 12 weken wenselijk is om uitspraken te kunnen doen over de therapeutische waarde, voorzover we aansluiten bij de criteria van de beroepsgroep.

#### 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

In de 'Criteria voor beoordeling van de therapeutische waarde' is toegelicht aan welke methodologische kenmerken het beoordeelde onderzoek moet voldoen.<sup>11</sup> De gouden standaard voor vaststelling van de gunstige effecten van een behandeling is het gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende onderzoek. Er zijn in dit geval geen redenen waarom RCT's in deze setting niet haalbaar of niet ethisch zouden zijn. Een dubbelblinde opzet kan wel problematisch zijn in verband met bijwerkingen, zodat minimaal een goede open-label gerandomiseerde fase III studie vereist is.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline en Cochrane op 14 maart 2017. De volgende zoektermen werden gebruikt: cetuximab, erbitux, colorectal, metastatic, RAS, bevacizumab, irresectable. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 1 januari 2015 tot 14 maart 2017.

### 2.2 Databases & websites

Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Bij uitzondering is een openbaar onderzoeksverslag acceptabel, mits dit voldoende gedetailleerd is om een inhoudelijke beoordeling op te kunnen baseren.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen:

---

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

---

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

---

Scottish Medicines Consortium (SMC)

---

Haute Autorité de Santé (HAS)

---

Gemeinsamer Bundesausschuss / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

---

Integraal kankercentrum Nederland

---

Kennisinstituut Medisch Specialisten/Federatie Medisch Specialisten

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen:

---

European Society for Medical Oncology (ESMO)

---

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien de relevantie van een artikel niet op basis van de abstract kon worden vastgesteld, zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: Beperkt tot fase 2 en fase 3 gerandomiseerde clinical trials (RCT) waarvan patiëntpopulatie, interventie, comparator, uitkomsten en follow-upduur overeenkomen met de criteria die zijn toegelicht bij paragraaf 1.2.2 t/m 1.2.6. Alleen nieuwe relevante publicaties uit de periode 1 januari 2015 - 1 januari 2017 zijn beoordeeld want eerdere publicaties zijn in eerdere beoordelingen meegenomen. Eventuele overige relevante publicaties worden waar nodig genoemd maar niet (opnieuw) beoordeeld.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er is 1 studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### **TAILOR (Qin et al., 2016)<sup>14,15</sup>**

De nieuwe gegevens bestaan uit de voorlopige resultaten van de TAILOR-trial. Een peer-reviewed publicatie van dit onderzoek wordt volgens opgave van de fabrikant op zijn vroegst eind 2017 verwacht. Deze open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde multicenter fase III studie had een duur van 5,5 jaar en liep van 9 september 2010 (eerste patiënt informed consent getekend) tot de klinische cut-off datum van 25 januari 2016.

Initieel werden KRAS exon 2 wild-type (WT) patiënten geïnccludeerd. Wegens het wetenschappelijke bewijs voor de predictieve waarde van overige RAS mutaties - behalve mutaties in het KRAS exon 2- bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC), werd het studie ontwerp en analyse plan in november 2012 gewijzigd om alleen nog WT-RAS patiënten toe te laten (n=393, zg. modified Intention To Treat populatie, mITT). De belangrijkste inclusiecriteria waren gemetastaseerd histologisch bevestigd adenocarcinoom van colon of rectum, wild type RAS status van de tumor, ten minste meetbare CT of MRI laesie volgens RECIST criteria 1.0, ECOG performance Status 0 of 1 (goede- redelijke conditie) en gehalte witte bloedcellen  $\geq 3 \times 10^9/L$  met gehalten neutrofielen, bloedplaatjes en hemoglobine binnen normaalwaarden. De belangrijkste exclusiecriteria waren: eerdere chemotherapie voor colorectaal carcinoom (uitgezonderd adjuvante behandeling indien >9 maanden gestopt (oxaliplatine-bevattende chemotherapie) of >6 maanden (niet-oxaliplatine-bevattende chemotherapie) voor de start van behandeling in de studie), radiotherapie of chirurgie (uitgezonderd eerder diagnostisch biopt) in de 30 dagen voorafgaand aan de studiebehandeling, eerdere behandeling met monoklonaal antilichaam therapie, vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway-targeting therapie, EGFR pathway-targeting therapie, of andere signaaltransductie remmers, andere gelijktijdige antikanker behandelingen en bepaalde co-morbiditeiten zoals hersenmetastasen en/of leptomeningiale ziekte, humaan immuundeficiëntie virus infectie of chronische hepatitis B of C.

Eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met FOLFOX (zg. FOLFOX-4 schema) (n=193) werd vergeleken met FOLFOX-4 alleen (n=200). Patiënten werden behandeld tot aan ziekteprogressie of onverdraagbare toxiciteit.

De primaire uitkomstmaat was PFS, beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke review commissie. Secundaire uitkomstmaten waren o.a. gehele overlevingsduur (OS), tumorrespons (ORR; ook onafhankelijk beoordeeld), kwaliteit van leven gemeten met EORTC-CRC en bijwerkingen.

Leeftijd, geslacht, en andere karakteristieken, zoals bijvoorbeeld lever- en bloedwaarden, EGFR expressie, locatie van primaire tumor, aantal metastasen en

histologie van de tumor waren gelijk verdeeld tussen de twee behandelarmen.

De uitkomsten laten een mediane en statistisch significante overlevingswinst zien van 2,9 maanden met cetuximab+FOLFOX ten opzichte van FOLFOX (hazard ratio 0,76 [0,61-0,96]). Ook op minder belangrijke uitkomstmaten, zoals PFS en ORR zijn significante verbeteringen gezien met cetuximab+FOLFOX versus FOLFOX. De voorlopige uitkomsten worden samengevat in tabel 1A, met GRADE evidence profiel in tabel 1B.

**OPUS (EPAR<sup>16</sup>, Bokemeyer et al., 2015<sup>17</sup>)**

Ondersteunend en relevant voor de vraagstelling is de gerandomiseerde fase 2 trial 'OPUS' waarin eerstelijnsbehandeling met cetuximab plus FOLFOX (zg. FOLFOX4 schema) is vergeleken met FOLFOX alleen bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en EGFR-expressie. Deze fase 2 trial is meegenomen in het EPAR van cetuximab<sup>16</sup> en in de eerdere beoordeling van cetuximab door het Zorginstituut<sup>10</sup>. In 2015 is de definitieve analyse gepubliceerd.<sup>17</sup> De oorspronkelijke intention-to-treat-populatie bestond uit 337 'eligible', gerandomiseerde en behandelde patiënten (cetuximab+FOLFOX-4: n=169, FOLFOX-4: n=168). Achteraf kon in een subgroep van uiteindelijk 87 patiënten het RAS wild type worden vastgesteld (cetuximab+FOLFOX-groep: n=38, FOLFOX-groep: n=49). In deze subgroep werd met cetuximab+FOLFOX een niet-significant langere progressievrije overleving gezien dan met FOLFOX alleen (mediaan 12,0 versus 5,8 maanden, hazard ratio 0,53 [0,27 - 1,04], p=0,0615). De 'overall response rate' verschilde wel significant 58% versus 29% (odds ratio 3,33, p=0,008) vooral op basis van een verschil in partiële respons (53% versus 29%) en minder op basis van complete respons (5% versus 0%). De algehele overleving verschilde niet significant (mediaan 19,8 versus 17,8 maanden, HR 0,94 [0,56 - 1,56], p=0,80).

Tabel 1: Gunstige effecten van cetuximab in combinatie met FOLFOX, vergeleken met FOLFOX, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen (TAILOR studie<sup>14,15</sup>)

	<i>cetuximab + FOLFOX</i> (n = 193)	<i>FOLFOX</i> (n = 200)	<i>Hazard ratio(HR) of Odds Ratio (OR)</i> <i>[95% betrouwbaarheidsinterval];</i> <i>p-waarde</i>
primaire uitkomstmaat <i>PFS (mediaan, in maanden; onafhankelijk review board)</i>	9,2	7,4	HR 0,69 [0,54-0,89]; p = 0,004
secundaire uitkomstmaten			
<i>PFS (gemeten door onderzoeker; mediaan, in maanden)</i>	9,2	7,4	HR 0,65 [0,51-0,82]; p < 0,001
<i>OS (mediaan, in maanden)</i>	20,7	17,8	HR 0,76 [0,61-0,96]; p = 0,020
<i>ORR (onafhankelijke review board, in %)</i>	61,1	39,5	OR 2,41 [1,61-3,61]; p < 0,001
<i>ORR (% , gemeten door onderzoeker)</i>	61,7	40,0	OR [95% CI] = 2,41 [1,61-3,61]; p < 0,001
<i>Tijd tot progressie (mediaan, in maanden)</i>	9,2	5,6	HR 0,60 [0,48-0,75]; p < 0,001
<i>kwaliteit van leven: EORTC QLQ-C30 (vertaald in eenvoudig Chinees)</i>	beschrijvende gegevens	beschrijvende gegevens	beschrijvende gegevens*

“een licht verslechterde kwaliteit van leven voor de patiënten in de combinatie-arm vergeleken met de FOLFOX arm, niet significant na aanpassing voor versturende ‘confounding’ factoren”





### 3.2.2

#### *Discussie*

De gegevens van de TAILOR trial zijn beschikbaar in de vorm van een Clinical Study Report, een onderzoeksrapport waaruit in het openbaar kan worden geciteerd. De Europese registratie is gebaseerd op eerder beoordeelde gegevens, waarvan de combinatie cetuximab+FOLFOX alleen is onderzocht in de OPUS trial. De bevindingen pleiten voor effectiviteit op de primaire uitkomstmaat PFS en de voor de patiënt belangrijke totale overleving (overall survival, OS). Of het significante verschil in algehele overlevingsduur van 2,9 maanden als klinisch relevant moet worden opgevat, is arbitrair. Uitgaande van de PASKWIL criteria-2016 die de beroepsgroep hanteert, valt deze uitkomst ruim boven de grens van 12 weken mediane overlevingswinst. Voor de PFS (primaire uitkomstmaat) voldoet de hazard ratio net aan het PASKWIL criterium ' $< 0,7$ ', voor de OS (in de studie een secundaire uitkomstmaat) niet. De winst in progressievrije overleving (PFS, de primaire uitkomstmaat in het onderzoek) was mediaan 1,8 maanden met cetuximab+FOLFOX ten opzichte van FOLFOX met een hazard ratio van 0,65. De norm volgens de PASKWIL criteria-2016 zou ook hier liggen bij een verschil in PFS van meer dan 12 weken of een hazard ratio minder dan 0,7. Als we de PASKWIL criteria-2016 volgen, kunnen we voor de belangrijkste uitkomsten dus spreken van klinisch relevante effecten.

Het risico op bias in de TAILOR trial is als laag ingeschat (Bijlage 4). Patiënten werden via ongestratificeerde blokrandomisatie met een voice respons systeem in een 1:1 ratio toegewezen aan de behandelarmen. De behandelarmen kwamen redelijk met elkaar overeen ten aanzien van de klinische karakteristieken (zoals locatie van metastasen op afstand: lever, bot, long, overige en combinaties). Ook was het aantal losses-to-follow-up klein (in elke behandelarm 1 patiënt,  $<1\%$ ). Wel stakten 24 patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen (cetuximab+ FOLFOX:  $n=6$ , FOLFOX:  $n=16$ ). Bij 27 (6,9%) was daarbij sprake van afwijking van het studieprotocol (cetuximab+FOLFOX:  $n=9$  (4,7%), FOLFOX:  $n=18$  (9,0%). Dit betrof vooral een behandelduur van minder dan de voorgeschreven 8 weken. Blindering voor de patiënt was niet goed mogelijk vanwege herkenbare huidreacties op cetuximab. De beoordeling van ziekteprogressie en tumorrespons gebeurde wel geblindeerd. De onderzochte Chinese patiëntenpopulatie in de TAILOR trial verschilt mogelijk van de Nederlandse populatie. De eventuele invloed daarvan op de vraag of de bevindingen in de trial al dat niet van toepassing zijn op de Nederlandse populatie is onduidelijk. Diverse studies wijzen op grotere toxiciteit van 5-fluorouracil bij dragers van bepaalde genetische variaties die gerelateerd zijn aan het enzym thymidylaat synthase (de zg. TSER polymorfismen). Bij Chinese individuen komen deze genotypen veel vaker voor dan bij Cauciërs; bijvoorbeeld TSER\*3 homozygotie komt voor bij 67% van Chinese versus 30-40% van Caucische individuen. Van Oost-Aziatische patiënten met longkanker is bekend dat bij hen de tumorrespons op anti-EGFR tyrosine kinase remmers vaker positief is dan bij anderen.<sup>18</sup> Het enzym DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase, het snelheidsbeperkende enzym in de afbraak van 5-FU) en genetische polymorfismen in het daarvoor coderende gen *DPYD* zouden een verklaring kunnen zijn voor verschillen in toxiciteit (ernstiger bij Cauciërs dan Aziaten) van behandeling met 5-FU.<sup>19</sup> Een en ander houdt echter geen direct argument in dat de resultaten met cetuximab+FOLFOX in de onderzochte populatie in de TAILOR trial anders zouden uitvallen dan in een Europese populatie. Met het oog hierop is het GRADE-criterium 'indirect bewijs' niet afgewaardeerd.

#### *Cetuximab in het perspectief van panitumumab en bevacizumab*

De effectiviteit van de EGFR-remmer panitumumab is eerder door het Zorginstituut beoordeeld.<sup>20</sup> De conclusie luidde '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).’ De beoordeling was onder meer gebaseerd op de fase III studie ‘PRIME’.<sup>21</sup> Bij 512 patiënten met RAS wild type mCRC is met panitumumab + FOLFOX een significant langere OS ten opzichte van chemotherapie alleen gevonden (‘primary analysis’: OS 26,0 vs 20,2 maanden; HR [95% CI]=0,78 [0,62 – 0,99]; p=0,04). De mediane PFS (primaire uitkomstmaat) was 10,1 maanden versus 7,9 maanden (HR [95% CI]=0,72 [0,58-0,90]; p=0,004. Hiermee voldoet het bewijs voor panitumumab deels aan de PASKWIL criteria-2016 (wel het criterium winst in PFS >12 weken of OS >12 weken, niet het criterium “hazard ratio < 0,7”).

Cetuximab en panitumumab als eerstelijns therapie in combinatie met FOLFOX en FOLFIRI worden in de meeste Europese landen vergoed. In het Verenigd Koninkrijk geldt voor de prijs een korting in het kader van een zogeheten ‘patient acces scheme’. Dit is onderdeel van de aanbevelingen van het NICE op basis van de recent gepubliceerde update van de beoordeling van cetuximab en panitumumab voor niet eerder behandelde gemetastaseerde colorectale kanker.<sup>22</sup> Het NICE baseert zich hierbij onder andere op een beoordelingsrapport, opgesteld door University of Exeter Medical School. Hierin is een zogeheten netwerk analyse verricht waarin uitkomsten van trials met cetuximab, panitumumab en bevacizumab, alle in combinatie met FOLFOX, onderling zijn vergeleken. De eindconclusie van de netwerkanalyse luidde dat er geen bewijs is voor een grotere effectiviteit van cetuximab plus FOLFOX dan hetzij bevacizumab plus FOLFOX hetzij panitumumab plus FOLFOX, in het vergroten van de overlevingsduur of de progressievrije overlevingsduur.<sup>23</sup> Ook het Scottish Medicines Consortium doet de aanbeveling dat cetuximab en panitumumab in een prijsarrangement (patient acces scheme), vergoed worden. Het Franse HAS doet geen uitspraken over restricties. Van het Duitse Iqwig is voor cetuximab slechts een beoordeling beschikbaar in het kader van de tweedelijnsbehandeling.

De VEGF-remmer bevacizumab is geregistreerd op basis van vergelijkend onderzoek met het chemotherapie-schema IFL (irinotecan, 5-FU, leucovorine), hetzij in een wekelijks schema hetzij als bolus. Deze schema’s zijn thans ongebruikelijk in Nederland. Meer recent onderzoek waarin bevacizumab werd gecombineerd met FOLFOX en met CAPOX is niet beoordeeld door het Zorginstituut. In deze studies werd geen significante winst in algehele overlevingsduur gezien, wel een significante winst in PFS van meer dan 2 maanden met een hazard ratio lager dan 0,7.<sup>24</sup> In het Verenigd Koninkrijk wordt bevacizumab in combinatie met oxaliplatine- of irinotecan bevattende chemotherapie niet aanbevolen voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker.

### 3.2.3 *Conclusie*

De beschikbare gegevens laten een grotere effectiviteit zien van eerstelijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met FOLFOX versus FOLFOX alleen (de standaardtherapie), onder meer een verschil in algehele overleving van mediaan 2,9 maanden, bij patiënten met RAS wild type gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De respons op cetuximab is van vergelijkbare orde van grootte als die eerder gezien is op panitumumab.

## 3.3 **Ongunstige effecten**

### 3.3.1 *Evidentie*

Het bekende bijwerkingenprofiel met cetuximab is uitgebreid beschreven in een eerdere beoordeling.<sup>10</sup> De bijwerkingen met cetuximab in combinatie met FOLFOX

en bijwerkingen FOLFOX alleen zijn samengevat in tabel 2.

Nieuwe gegevens op basis van de TAILOR studie laten een beeld zien dat hierbij past. In de TAILOR studie zijn bijwerkingen gerapporteerd bij 194 (100%) patiënten die de combinatie cetuximab + FOLFOX-4 kregen en bij 194 (97,5%) patiënten die FOLFOX-4 alleen kregen. De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 30\%$ ) waren leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, misselijkheid, vermoeidheid en verminderde eetlust. Deze kwamen in gelijke mate voor tussen beide groepen en hangen mogelijk deels samen met de chemotherapie. Huiduitslag werd bij 84% van de patiënten in de cetuximab+FOLFOX groep gezien.

Graad 3 en hoger bijwerkingen werden gezien bij 182 (93,8%) patiënten in de cetuximab+FOLFOX-4 groep en bij 148 (74,4%) patiënten in de FOLFOX-4 groep. Deze kwamen in gelijke mate voor tussen beide groepen, met uitzondering van de bekende bijwerkingen van cetuximab huiduitslag (1,9% versus 0%) en dermatitis acneiforme (7,2% versus 0%).

Bijwerkingen die leidden tot het staken van de studiebehandeling (cetuximab of FOLFOX) werden gemeld bij 81 (41,8%) patiënten in de cetuximab+FOLFOX groep en bij 54 (27,1%) patiënten in de FOLFOX groep. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de studiemedicatie waren overgevoeligheid voor de medicatie, neurotoxiciteit, infuusreacties, huiduitslag en vermoeidheid. Huiduitslag werd het vaakst gemeld als reden voor stoppen van cetuximab (n=6 [3,1%]).

De toxiciteitsprofielen gerapporteerd bij een behandeling met monoklonale EGFR inhibitors, zouden vergelijkbaar zijn voor Aziaten en Westerlingen, op basis van een verhalend overzichtsartikel van trials.<sup>19</sup>

*Immunogeniciteit.* Zie 3.5 Toepasbaarheid, onder Waarschuwingen en voorzorgen.



Tabel 2: Ongunstige effecten van cetuximab in combinatie met FOLFOX vergeleken met FOLFOX alleen, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen

	<i>cetuximab+ FOLFOX</i>	<i>FOLFOX</i>
meest frequent	huidreacties, infusiegerelateerde reacties, elektrolytenstoornissen zoals reversibele hypomagnesiëmie, hematologische afwijkingen zoals neutropenie en infecties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, antilichamvorming,	gastro-intestinale, hematologische en neurologische (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie) bijwerkingen, beenmergdepressie, stoornissen van het gezichtsvermogen, dehydratie, depressie
ernstig	ernstige huidreacties, allergische infusiegerelateerde reacties inclusief kortademigheid, hart- en vaataandoeningen zoals hartfalen en myocardinfarct, interstitiële longaandoeningen, ernstige gastro-intestinale bijwerkingen	huidreacties, anafylactische reacties en acute neurosensorische effecten met subjectieve symptomen van dysfagie en dyspneu, hand-voetsyndroom, ademhalingsmoeilijkheden



**3.3.2** *Discussie*  
Bijwerkingen op de huid en gastro-intestinale bijwerkingen zijn kenmerkend voor anti-EGFR therapie.

**3.3.3** *Conclusie*  
De bijwerkingen van cetuximab bestaan uit soms ernstige huid- en infusiereacties, diarree en toename in de frequentie van ernstige bijwerkingen van de chemotherapie.

### **3.4 Ervaring**

Cetuximab is voor het eerst geregistreerd in Europa voor de behandeling van colorectale kanker in 2004. De registratie is in 2006 uitgebreid met toepassing bij hoofd-halskanker. Wereldwijd is cetuximab meer dan 100.000 keer voorgeschreven. Oxaliplatine is sinds 1996 op de markt, 5-fluoro-uracil (5-FU) sinds 1962.

De ervaring met cetuximab en met de chemotherapeutica in het FOLFOX-schema (5-FU en oxaliplatine) is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met cetuximab en FOLFOX

	<i>cetuximab</i>	<i>5-fluoro-uracil</i>	<i>oxaliplatine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	x	x	x

**3.4.1** *Conclusie*  
De ervaring met cetuximab en met de chemotherapeutica in het FOLFOX-schema is ruim.

### **3.5 Toepasbaarheid**

#### *Contra-indicaties*

De combinatie van cetuximab met oxaliplatine-bvattende chemotherapie is gecontraïndiceerd voor patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) met RAS-mutatie of bij wie de RAS-status van mCRC onbekend is. Cetuximab is gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening worden gehouden met de contra-indicaties van gelijktijdige chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie.

#### *Specifieke groepen*

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

### *Interacties*

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

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

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

De ontwikkeling van humane anti-chimerische antilichamen (HACA) is een klasse effect van monoklonale chimerische antilichamen. De huidige gegevens over de ontwikkeling van HACA's zijn beperkt. Over het algemeen werden meetbare HACA-titers vastgesteld in 3,4% van de onderzochte patiënten, met een incidentie van 0% tot 9,6% bij de streefindicatie-onderzoeken. Er zijn tot op heden geen toereikende gegevens bekend over het neutraliserende effect van HACA's op cetuximab. Het verschijnen van HACA is niet gecorreleerd met het optreden van overgevoelighedsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab.

### *Overig*

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

#### 3.5.1

### *Conclusie*

De toepasbaarheid wordt in sommige gevallen beperkt door de bijwerkingen, vooral in combinatie met bepaalde schema's. Cetuximab moet niet gegeven worden in combinatie met bevacizumab.

## 3.6

### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Cetuximab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van cetuximab+FOLFOX vergeleken met FOLFOX

	<i>cetuximab+FOLFOX</i>	<i>FOLFOX</i>	<i>relevant verschil</i>
Toedieningswijze	intraveneuze infusie	intraveneuze infusie	-
Toedieningsfrequentie	1 x per week	1 x per 2 weken	cetuximab+FOLFOX vaker

#### 3.6.1

### *Discussie*

Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met FOLFOX is ongeveer gelijk aan dat van FOLFOX, met dit verschil dat cetuximab wekelijks wordt toegediend en FOLFOX tweewekelijks. Bij de start van therapie met cetuximab wordt een hoge eerste dosis toegediend.



3.6.2

*Conclusie*

Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met FOLFOX is ongunstiger dan dat van FOLFOX alleen.

**3.7**

**Eindconclusie therapeutische waarde**

Cetuximab in combinatie met FOLFOX heeft, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFOX alleen.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

'Zie voor de behandeling van de betreffende indicaties de geldende behandelrichtlijnen.'

### 4.2 Nieuw advies

ongewijzigd



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
Qin et al, 2016 <sup>14</sup>	fase 3 open label gerandomiseerd	393	RAS wild type	cetuximab + FOLFOX vs. FOLFOX	PFS (primair) OS (secundair) ORR (secundair)	Vooralsnog alleen als 'conference abstract' gepubliceerd. Gedetailleerd verslag (Clinical Study report) bevindt zich in het dossier. Mediane follow-upduur 47,5 m, range (1,48-63,6)
Bokemeyer C et al., 2015 <sup>17</sup> ; EPAR cetuximab <sup>25</sup>	fase 2 open label gerandomiseerd	82	RAS wild type	cetuximab + FOLFOX vs. FOLFOX	PFS (primair) OS (secundair) ORR (secundair)	Fase 2 studies kunnen hooguit als ondersteunend bewijs gelden. NB oorspronkelijke intention-to-treat-populatie: n= 337 'Achteraf kon in een subgroep van uiteindelijk 82 patiënten het RAS wild type worden vastgesteld'.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Ye et al., J Clin Oncol 2013	Verschenen voor 1-1-2015 ; eerder besproken in de WAR-CG

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren/ Integraal Kankercentrum Nederland IKNL <sup>26</sup>	16/04/2014	Landelijke richtlijn Colorectaal carcinoom v3.0
European Society for Medical Oncology ESMO <sup>27</sup>	2016	ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making.
National Comprehensive Cancer Network NCCN	2013	Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines.

#### Overige relevante bronnen

EMA / CBG	03/02/2015	Samenvatting van de productkenmerken cetuximab (Erbix) -EMA/H/C/000558 -II/0062.
EMA / CBG	03/02/2015	European Public Assessment Report (EPAR). Assessment report variation. Erbitux. International non-proprietary name: cetuximab. Procedure number: EMA/H/C/000558/II/0062.
Zorginstituut Nederland <sup>28</sup>	23 maart 2015	Panitumumab (Vectibix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom
Chan DL, et al	2015	Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. PLoS ONE 2015 10(8)

Bijlage 4: GRADE evidence profile gunstige effecten van cetuximab in combinatie met FOLFOX vergeleken met FOLFOX alleen, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen (TAILOR studie<sup>14,15</sup>)

Aantal studies	Studie-opzet	Beoordeling kwaliteit van bewijs					Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	cetuximab + FOLFOX	FOLFOX	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Overall Survival (follow up: mediaan 5.5 jaar)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig**	niet ernstig **	niet gevonden	139/193 (72.0%)	161/200 (80.5%)	<b>HR 0.76</b> (0.61 tot 0.96)	<b>94 minder per 1.000</b> (van 13 minder tot 174 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
<b>Progression Free Survival (follow up: mediaan 5.5 jaar; vastgesteld met: centrale, onafhankelijke, geblindeerde beoordeling obv RECIST)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig **	niet gevonden	135/193 (69.9%)	119/200 (59.5%)	<b>HR 0.69</b> (0.54 tot 0.89)	<b>131 minder per 1.000</b> (van 42 minder tot 209 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
<b>Objective Response Rate (tumorrespons) (vastgesteld met: onafhankelijk centraal geblindeerd o.b.v. RECIST)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig **	niet gevonden	118/193 (61.1%)	79/200 (39.5%)	<b>OR 0.241</b> (1.610 tot 3.610)	<b>259 minder per 1.000</b> (van 117 meer tot 307 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **OR:** Odds ratio

\* Random sequentie en allocatie: 1:1 ongestratificeerde blokrandomisatie techniek: laag risico op bias; open-label opzet als acceptabel beoordeeld (herkenbare huidbijwerkingen, zie 1.27 Vereiste methodologische studiekekenmerken); incomplete uitkomstdata: laag risico op bias; selectieve rapportage: laag risico op bias; overige: laag risico op bias.

\*\* zie 3.2.2 Discussie.



## Literatuur

---

- <sup>1</sup> Integraal Kankercentrum Nederland. Colorectaal carcinoom (3.0). 16-04-2014. [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), 2014. Geraadpleegd in april 2014 via [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
- <sup>2</sup> Wiggers Th, Marijnen CAM, Punt CJA. Tumoren van dunne en dikke darm. In: Velde CJH van de, et al. (eds.) Oncologie. 7e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2005. p. 297.
- <sup>3</sup> Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. via [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) (maart 2017)
- <sup>4</sup> Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Adviezen Commissie BOM. Via: [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org) (maart 2017)
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(7):1028-59
- <sup>7</sup> Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Adviezen Commissie BOM. Via: [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org) (maart 2017)
- <sup>8</sup> Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 18;377(9783): 2103-14
- <sup>9</sup> Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J et al. Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS ONE* 2015; 10(8): e0135599
- <sup>10</sup> Zorginstituut Nederland. Cetuximab bij gemetastaseerd coloncarcinoom. Rapport 23-03-2015. via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl) (maart 2017)
- <sup>11</sup> Zorginstituut Nederland. Criteria voor beoordeling van de therapeutische waarde. Via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl) (maart 2017)
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Systematische beoordeling van oncologische middelen. *Medische Oncologie* (1), maart 2012. via: [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org) (maart 2017)
- <sup>14</sup> Qin S, Xu J, et al. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 2): ii141 [Abstract]; peer reviewed publicatie: submitted; Merck B.V. Clinical Study Report TAILOR. Version 1.0; 19 augustus 2016
- <sup>15</sup> Merck B.V. Clinical Study Report TAILOR. Version 1.0; 19 augustus 2016
- <sup>16</sup> EMA/CBG. European Public Assessment Report (EPAR). Assessment report variation. Erbitux. International non-proprietary name: cetuximab. Procedure number: EMEA/H/C/000558/II/0062. Last updated: 03/02/2015
- <sup>17</sup> Bokemeyer C, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(10): 1243-52
- <sup>18</sup> O'Donnell PH, Dolan ME. Cancer Pharmacogenetics: Ethnic Differences in Susceptibility to the Effects of Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(15): 4806-4814
- <sup>19</sup> Li L, Ma BBY. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment option. *Onco Targets Ther* 2014; 7:1817-1828
- <sup>20</sup> Zorginstituut Nederland. Panitumumab bij gemetastaseerd coloncarcinoom. Rapport 23-03-2015. via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl) (maart 2017)
- <sup>21</sup> Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX-4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *NEJM* 2013; 369:1023-1034
- <sup>22</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE). Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA439] Published date: 29 March 2017
- <sup>23</sup> 'There is no evidence to suggest that cetuximab plus FOLFOX is any more effective than FOLFOX, bevacizumab plus FOLFOX or panitumumab plus FOLFOX to increase the time to death or the time to progression or death.' In: Peninsula Technology Assessment Group (PentTAG), University of Exeter / National Institute for Clinical Excellence. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of TA176) and panitumumab (partial review of TA240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation Exeter, 2015. pagina 60, pagina 150, pagina 428 en pagina 436.
- <sup>24</sup> NVMO Commissie BOM. Herbeoordeling met nieuwe PASKWIL-criteria van de plaats van bevacizumab in de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. *Medische Oncologie*, nummer 3, 2012. via: [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org) (maart 2017)
- <sup>25</sup> EMA/CBG. European Public Assessment Report (EPAR). Assessment report variation. Erbitux. International non-proprietary

---

name: cetuximab. Procedure number: EMEA/H/C/000558/II/0062. Last updated: 03/02/2015

<sup>26</sup> IKNL. Landelijke richtlijn Colorectaal carcinoom v3.0 gewijzigd 2014-04-16. via: [www.oncoline.nl/colorectaalcarcinoom/](http://www.oncoline.nl/colorectaalcarcinoom/) / Landelijke werkgroep Gastro Intestinale Tumoren. (geraadpleegd maart 2017)

<sup>27</sup> Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016

<sup>28</sup> Zorginstituut Nederland. Panitumumab (Vectibix®) bij gemetastaseerd coloncarcinoom. Rapport 23-03-2015. Via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl) (geraadpleegd maart 2017)