

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel cetuximab (Erbix®) bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient vergeleken te worden met beste ondersteunende zorg. De Commissie is tot de volgende conclusies gekomen:

Er zijn nog geen resultaten uit fase 3 studies beschikbaar. In geen van de beschikbare fase 2 studies is de overleving als primaire uitkomst gekozen. Doordat een vergelijking met de standaardtherapie, namelijk beste ondersteunende zorg, ontbreekt, is de effectiviteit van cetuximab in combinatie met irinotecan bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan, niet aan te geven. Ook het bepalen van de mate van werkzaamheid is niet goed mogelijk, omdat, naast het ontbreken van een juiste controlearm, in veel studies een belangrijk deel van de patiënten anders is voorbehandeld dan gebruikelijk is in ons land.

Cetuximab in combinatie met irinotecan geeft bij bijna 90% van de patiënten aanleiding tot een acné-achtige huidreactie die soms zeer ernstig is. Het optreden van infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties is verder een belangrijke bijwerking van cetuximab.

Hoewel tijdens klinische studies onderzoek is gedaan naar de invloed van de behandeling op de kwaliteit van leven, zijn de resultaten hiervan (nog) niet gepubliceerd. Het is daardoor onduidelijk in hoeverre de bijwerkingen van cetuximab de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

De ervaring met cetuximab bij de behandeling van gemetastaseerde colorectaalcarcinoom is beperkt.

Cetuximab is binnen de geregistreerde indicatie breed toepasbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan, heeft cetuximab in combinatie met irinotecan geen therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Cetuximab (Erbix®)
Samenstelling	Cetuximab (2 mg/ml) als oplossing voor intraveneuze infusie (50 ml).
Geregistreerde indicaties	<p>1. Cetuximab is, 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 (2004).</p> <p>2. Cetuximab is, in combinatie met bestralingstherapie, geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (2006).</p>
Dosering	Cetuximab wordt eenmaal per week toegediend. De startdosering is 400 mg/m ² . De daarop volgende wekelijkse onderhoudsdoseringen bedragen 250 mg/m ² .
Werkingsmechanisme	Cetuximab is een murien/humaan monoklonaal IgG1antilichaam dat bindt aan de epidermale groeifactor receptor (EGFR). 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. Door competitieve blokkade van de EGFR vermindert de activiteit

	van endogene liganden.
Bijzonderheden	Dit rapport beperkt zich tot de toepassing van de cetuximab bij gemetastaseerde colorectale kanker. Het gebruik van cetuximab bij de behandeling van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied is in een afzonderlijk rapport beoordeeld. ¹

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Het colorectaalcarcinoom is een van de meest frequent voorkomende maligniteiten in Europa en Noord Amerika. In Nederland bedraagt de incidentie circa 10.000 patiënten per jaar.² Naar verwachting zal door de toenemende vergrijzing de incidentie in de komende jaren verder stijgen.³ Colorectaalcarcinoom is op grond van de TNM classificatie te verdelen in vier stadia. Bij stadium I-II is er sprake van een lokaal proces zonder uitzaaiingen in regionale lymfeklieren, bij stadium III zijn er lymfeklier uitzaaiingen en in stadium IV is er sprake van metastasen. De behandeling van het stadium I-III colon en rectumcarcinoom bestaat uit radicale chirurgische resectie. Bij stadium III coloncarcinoom wordt standaard adjuvante chemotherapie gegeven. Bij resectabele rectumcarcinomen wordt standaard pre-operatieve bestraling uitgevoerd.

De behandeling van stadium IV colorectaalcarcinoom is palliatief. Chemotherapie geeft in dit stadium wel een statistisch significante verlenging van de mediane overleving.^{4,5}

De huidige behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom in Nederland bestaat uit eerste lijns combinatietherapie met capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) of fluorouracil, leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-4).³ Bij falen van deze behandeling is tweede lijns combinatietherapie met irinotecan aangewezen (XELIRI of FOLFIRI). Niet in alle Nederlandse centra vormt deze volgorde in therapie de praktijk. Een aantal centra starten in de eerste lijn met irinotecan (combinatietherapie) en geven daarna in de tweede lijn oxaliplatin. De derdelijns behandeling bestaat steeds uit beste ondersteunende zorg ('best supportive care').

Wanneer patiënten een contra-indicatie hebben voor oxaliplatin en/of irinotecan bevattende therapie, wordt een behandeling gegeven met fluorouracil/leucovorin, capecitabine of UFT. Cetuximab is een monoklonaal antilichaam dat de epidermale groeifactor receptor (EGFR) blokkeert. De EGFR speelt een rol bij de cellulaire signaaloverdracht en is ontregeld in kankercellen. In colorectale kankercellen komt de EGFR vaak tot expressie. Verhoogde EGFR expressie is geassocieerd met een slechte prognose bij het coloncarcinoom.¹²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Cetuximab is in combinatie met irinotecan geregistreerd voor de behandeling van EGFR+ gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan.⁶ Uitgaande van de geregistreerde indicatie dient de combinatie cetuximab/irinotecan daarom vergeleken te worden met 3^e lijns therapie: beste ondersteunende zorg. Dergelijke studies zijn niet uitgevoerd. Wel is in Canada een gerandomiseerd fase 3 onderzoek gaande bij patiënten die faalden op irinotecan, oxaliplatin en 5FU/leucovorin. In deze studie wordt cetuximab monotherapie vergeleken met beste ondersteunende zorg. Resultaten van deze studie zijn nog niet beschikbaar.

Daarom wordt hieronder slechts een beschrijving gegeven van de beschikbare studies met cetuximab bij EGFR+ gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst (SPC) van het registratiedossier, de EPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd naar clinical trials, editorials en brieven met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 5 maart 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: cetuximab [substance name] AND colorectal cancer.

Een aantal aanvullende artikelen werd gevonden.^{7-11,19} Eveneens werden commentaren gevonden bij de studies van Saltz en Cunningham.¹²⁻¹³ Verder heeft ook de NICE de toepassing van cetuximab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom beoordeeld.¹⁴⁻¹⁵

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cetuximab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Criteria

De primaire effectiviteitsparameter bij anti-kanker therapieën is de mediane overleving.¹⁶⁻¹⁷ Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, worden als maat voor de werkzaamheid ook minder definitieve criteria als de mediane ziektevrije overleving of de tijd tot progressie gebruikt.

Klinische studies

Er zijn zeven fase 2 studies verricht met cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal-carcinoom. Vier hiervan zijn gepubliceerd.^{9,12,13} Gegevens uit fase 3 studies zijn nog niet beschikbaar.

De **IMCL CP02-9923 studie** was een oriënterende, open, ongecontroleerde fase 2 studie om te bepalen of cetuximab de resistentie op irinotecan zou kunnen doorbreken bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair voor irinotecan (studie ongepubliceerd, samenvatting in EPAR).¹⁸ Het primaire onderzoeksdoel was het vaststellen van het responspercentage in het cohort met progressieve ziekte op irinotecan. Secundaire eindpunten waren de tijd tot progressie van de ziekte, de bijwerkingen van de combinatietherapie, de kwaliteit van leven, het niveau van EGFR expressie en het percentage overleving. Patiënten met EGFR+ gemetastaseerd colorectaalcarcinoom en stabiele ziekte (n=18) na minimaal 12 weken irinotecan therapie of met progressieve ziekte (n=121) na een irinotecan bevattende behandeling werden in de studie toegelaten.

De studie was opgezet om per irinotecan responscohort minimaal 49 patiënten op te nemen (op irinotecan stabiele of progressieve ziekte). Uiteindelijk deden vooral patiënten met progressieve ziekte mee. Het aantal patiënten met op irinotecan stabiele ziekte bedroeg 13%. Cetuximab werd gegeven in een startdosering van 400 mg/m² en daarna wekelijks in een dosering van 250 mg/m². De dosering irinotecan bedroeg 350mg/m² elke 3 weken of 125 mg/m² wekelijks gedurende 4 weken, gevolgd door een doseringsvrij interval van 2 weken. De tumorrespons werd beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie op basis van vergelijking van scans van voor en na de behandeling. In het cohort met progressieve ziekte werd een respons gezien bij 11 van 83 patiënten en een stabiele ziekte werd waargenomen bij 33 patiënten. De studie-samenvatting vermeldt voor dit cohort een respons van 13% en controle van de ziekte (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) bij 53%. Het is onduidelijk waarop deze resultaten zijn gebaseerd. Criteria voor respons zijn niet beschreven. Ook is de berekening van het responspercentage onduidelijk. Uitgaande van 121 patiënten in het cohort met progressieve ziekte, geeft een respons bij 11 patiënten een responspercentage van 9 en niet 13%. Ziektecontrole bij 44 van 121 patiënten geeft een percentage van 36 en niet 53%. Er worden geen resultaten vermeld van het cohort patiënten met stabiele ziekte. De belangrijkste resultaten uit deze en de overige fase 2 studies staan vermeld in tabel 1.

Saltz ea. onderzochten in een niet-gerandomiseerde, open, ongecontroleerde fase 2 studie (IMCL CP02-0141) de werkzaamheid en veiligheid van cetuximab monotherapie bij 57 patiënten met EGFR+ gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, met radiologisch bewijs van falen op irinotecan bevattende behandeling. Voor deelname dienden patiënten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score van 0-2 te hebben en bloedbeeld, lever- en nierfuncties dienden binnen vooraf vastgestelde waarden te zijn. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedroeg 56 jaar (spreiding 28-80). De mediane tijd tussen de laatste irinotecan dosis en start van de cetuximab behandeling bedroeg 2 maanden (spreiding 0,5-10,6 maanden). 16 patiënten hadden één eerdere medicamenteuze behandeling gehad met irinotecan plus 5FU/leucovorin. De overige 41 patiënten hadden twee of meer chemotherapie schema's gehad (inclusief adjuvante therapie). De mediane duur van irinotecanbehandeling bedroeg voor alle patiënten 16 weken. 8 patiënten hadden een oxaliplatin bevattende behandeling gehad.

Cetuximab werd gegeven in een startdosering van 400 mg/m² en daarna wekelijks in een dosering van 250 mg/m². Toediening werd voorafgegaan door 50 mg difenhydramine in verband met het optreden van mogelijke allergische reacties.

De respons op de behandeling werd elke zes weken bepaald. Een objectieve respons werd gedefinieerd als ten minste 50% reductie in alle meetbare laesies op CT of andere scans. Deze respons diende bevestigd te worden bij een controle scan minimaal 4 weken later.

Tumorprogressie werd gedefinieerd als ten minste 25% toename van de omvang van de laesies of het ontstaan van nieuwe laesies.

Vijf patiënten hadden een partiële respons (8,8%; 95% CI: 3-19%). Additioneel hadden 21 patiënten een geringe respons (tumorreductie 25-49%) of stabiele ziekte (tumorreductie of -groei <25%). De medianen overlevingsduur bedroeg 6,4 maanden.

Verder vonden Saltz ea. een slechte correlatie tussen de EGFR-status en de respons op de cetuximab behandeling.

In een gerandomiseerde fase II studie (**BOND studie**) bij 329 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom refractair op behandeling met irinotecan, vergeleken **Cunningham** ea. de werkzaamheid van cetuximab in combinatie met irinotecan met die van cetuximab alleen. Patiënten met een progressieve ziekte tijdens of gedurende drie maanden na een op irinotecan gebaseerde behandeling werden gerandomiseerd naar een behandeling met cetuximab en irinotecan (in dezelfde dosis en hetzelfde schema als voorheen; n=218) of cetuximab monotherapie (n=111). In geval van progressie van de ziekte was het toevoegen van irinotecan aan monotherapie met cetuximab toegestaan (cross over). De patiënten werden geëvalueerd voor tumorrespons (radiologisch), de tijd tot tumorprogressie, overleving en bijwerkingen. Primair eindpunt in deze studie was het percentage objectieve respons. Als klinisch relevant werd beschouwd een respons van 12%. De studie was niet gepowered om een verschil in overleving tussen de twee studie-armen aan te tonen.

Het responspercentage in de groep met combinatietherapie was statistisch significant hoger dan dat in de monotherapie groep (22.9% [95% CI: 17,5 tot 29,1%] vs. 10.8 % [95% CI: 5,7 tot 18,1%] P=0.007). De mediane tijd tot progressie bedroeg 4,1 maanden in de combinatietherapiegroep en 1,5 maanden in de monotherapiegroep (P<0.001, log-rank test). De mediane overlevingstijd was niet statistisch significant verschillend (combinatietherapie 8,6 maanden vs. monotherapie 6,9 maanden; P=0.48).

De **IMCL CP02-0144** studie is een nog ongepubliceerde, open, éénarmige studie naar de veiligheid en werkzaamheid van cetuximab monotherapie bij 346 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom na falen van ten minste twee chemotherapieregimens (inclusief irinotecan en oxaliplatin). Primair einddoel was het percentage objectieve respons. Een objectieve respons werd gezien bij 40 patiënten (11,6%). De mediane overleving bedroeg 6,6 maanden. Het dossier verschaft verder geen informatie over deze studie.

De **EMR 62202-501 (MABEL) studie** is een eveneens nog ongepubliceerde, ongecontroleerde, open, multicentrum studie bij 1166 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Hiervan werden 1147 patiënten behandeld (*intention to treat* populatie). Voor de per protocol analyse waren gegevens beschikbaar van 1097 patiënten. Cetuximab werd gecombineerd met vier verschillende irinotecan schema's. Hierbij volgden de patiënten zoveel mogelijk hun pre-studie irinotecan schema.

Het primaire eindpunt van de studie was het percentage progressie vrije patiënten na 12 weken. Secundaire eindpunten waren onder meer het percentage progressie vrije patiënten na 24 weken en elke 12 weken daarna. De overleving werd ook als secundair eindpunt meegenomen. Verder werd het gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen geëvalueerd alsook de veiligheid en toxiciteit van cetuximab.

De percentages progressievrije overleving waren na 12 weken 61%, na 24 weken 34% en na 36 weken 18%. De mediane overleving was 9,2 maanden (gebaseerd op een cut-off datum van 01-01-2006, op dat moment waren nog 256 patiënten in leven, >20%). De mediane overleving was iets langer voor de patiënten met het 3 wekelijkse regime irinotecan (10,3 maanden, 95% CI: 8,7-11,3) dan voor de patiënten met het wekelijkse regime (8,3 maanden, 95% CI: 6,9-11,3) en het twee wekelijkse regime (9,2 maanden, 95% CI: 8,4-9,8). Gezien de overlap in de betrouwbaarheidsintervallen, zijn de verschillen niet statistisch significant.

Vincenzi ea. onderzochten in een fase 2 de werkzaamheid en veiligheid van cetuximab in combinatie met irinotecan als 3^e lijns therapie bij 55 patiënten met stadium IV, EGFR+ colorectaalcarcinoom. Patiënten moesten een door de behandelend arts vastgesteld radiologisch bewijs hebben van falen op een irinotecan bevattende behandeling. De ECOG performance score diende = 2 te zijn en patiënten moesten een adequate hematologische functie en nier- en leverfunctie bezitten. Verder dienden de patiënten eerste lijns chemotherapie gehad te hebben met XELOX of FOLFOX IV en een 2^e lijns behandeling met FOLFIRI gedurende ten minste 2 maanden. De geïncludeerde patiënten kregen een behandeling met cetuximab in een startdosering van 400 mg/m², gevolgd door een wekelijkse infusie met 250 mg/m². Irinotecan werd gegeven in een wekelijkse dosering van 90mg/m². Een histamine-receptor antagonist, atropine (0,25mg) en dexamethason (20 mg voor de eerste infusie, 8 mg bij elke volgende infusie) werden als premedicatie gegeven voor elke infusie. Alle patiënten werden behandeld tot progressie van de ziekte of totdat onacceptabele bijwerkingen optraden. Dosisaanpassingen van cetuximab werden alleen gedaan in geval van ernstige huidreacties en aanpassingen van irinotecandosis werden alleen gedaan in geval van toxische (hematologische) reacties. Het primaire eindpunt van de studie was het percentage radiologisch bevestigde tumorrespons, zoals deze werd vastgesteld door een plaatselijke commissie. De tumorrespons werd iedere 8 weken geëvalueerd met behulp van beeldvormende technieken (CT scan of MRI). Secundaire eindpunten waren de tijd tot progressie van de ziekte, de overleving, het bijwerkingenprofiel en mediane tijd tot respons. Een complete respons trad niet op. Een partiële respons werd gezien bij 14 patiënten (25,4%; 95% CI: 21,7-39,6%) en 21 patiënten hadden een stabiele ziekte (38,2%; 95% CI:29,4-44,3%). De mediane tijd tot progressie was 4,7 maanden (95%CI: 2,5-7,1 maanden) en de mediane overleving bedroeg 9,8 maanden (95% CI: 3,9-10,1 maanden).

Lenz ea. onderzochten in een multicentrum studie de werkzaamheid en veiligheid van cetuximab bij EGFR+ gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op behandeling met irinotecan, oxaliplatin en fluorouracil.¹⁹

Patiënten (n=346) met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, waarbij immunohistochemisch EGFR was aangetoond. Alle patiënten waren behandeld met irinotecan en oxaliplatin. In 86% van de gevallen was eerst irinotecan gegeven en daarna oxaliplatin. Bij 10% was de volgorde omgekeerd en bij 4% waren irinotecan en oxaliplatin gelijktijdig gegeven. De mediane leeftijd was 59 jaar (spreiding 29-85). In de studie kregen patiënten een behandeling met cetuximab als monotherapie. Er werd behandeld tot progressie van de ziekte of tot optreden van ernstige bijwerkingen. Primaire uitkomstmaat was het responspercentage. Voor aanvang van de studie en vervolgens iedere 6 weken werd de tumorgrootte bepaald. Een onafhankelijke beoordelingscommissie beoordeelde de respons. Het responspercentage voor objectieve respons was 11,6% (95% CI: 8,4 tot 16,4). Het percentage partiële respons bedroeg eveneens 11,6%. De mediane progressie vrije overleving was 1,4 maanden (95% CI: 1,4 tot 2,1) en de overleving bedroeg 6,6 maanden (95% CI: 5,6 tot 7,6). Een acneïforme uitslag trad op bij 82,9% van de patiënten. De respons en de overleving waren gecorreleerd aan de ernst van uitslag. Een beter resultaat hing echter niet samen met de EGFR receptor status zoals bepaald met immunohistochemie.

Tabel 1. Resultaten uit fase 2 studies met cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Studie, studie-periode	Behandeling	N (ITT)	Primair eindpunt	Secundaire eindpunten	
			OR (%)‡	TTP (maand)	OS (maand)
IMCL CP02-9923, 2,3 jaar	cetuximab+irinotecan	121 (PD)	9 of 13?	2,6	7,7
	cetuximab+irinotecan	18 (SD)	n.v.	n.v.	n.v.
Saltz	cetuximab	57	8,8	n.v.	6,4
Cunningham (BOND studie)	cetuximab+irinotecan	218	22,9*	4,1**	8,6
	cetuximab	111	10,8	1,5	6,9
IMCL CP02-0144	cetuximab	346	11,6	n.v.	6,6
Vincenzi	cetuximab+irinotecan	55	25,4	4,7	9,8
Lenz	cetuximab	346	11,6	1,4	6,6
			%PFS na 12 weken	Mediane PFS (weken)	OS (maand)
EMR 62 202-501 (MABEL studie)	cet. +irinotecan wekelijks	93	61	12,9	8,3
	cet. +irinotecan 2-wekelijks	670	61	13,9	9,2
	cet. +irinotecan 3-wekelijks	356	61	20,1	10,3
	cet. +irinotecan anders	28	47	n.v.	n.v.

‡ gebruikte afkortingen zijn: ITT= intention to treat populatie; n.v.= niet vermeld; OR= objectieve respons; OS=mediane overlevingsduur; PD= patiënten met progressieve ziekte; PFS=progressie vrije overleving SD=patiënten met stabiele ziekte; TTP=mediane tijd tot progressie; * p<0,01; ** p<0,001.

Discussie:

Er zijn nog geen resultaten uit fase 3 studies beschikbaar. De hierboven besproken studies zijn alle fase II studies. Een vergelijking met de standaardtherapie, beste ondersteunende zorg, ontbreekt voorsnog. In geen van de studies is de overleving als primair eindpunt gekozen. In plaats hiervan was het responspercentage, de tijd tot progressie van de ziekte of de progressie vrije overleving het primaire doel van de beschikbare studies. Verder is onduidelijk wat de betekenis is van de EGFRstatus, omdat de semi-kwantitatieve score van immunohistochemische kleuringen niet correleert met de klinische respons op cetuximab.

De IMCL CP02-9923 studie (combinatietherapie) en de studie van Saltz (monotherapie) dienden tijdens de registratieprocedure als ondersteunende studies bij de BOND studie.¹⁸ De uitgangskennmerken van de ITT populaties in deze twee studies kwamen niet volledig overeen met die van de BOND studie. In de ondersteunende studies was de primaire tumor bij ongeveer 80% van de patiënten gelokaliseerd in het colon en bij 20% in het rectum. In de BOND bedroegen deze percentages 60 respectievelijk 40%. De meerderheid van de patiënten in de IMCL CP02-9923 studie had een tumor met ten minste 20% EGFR+ cellen, terwijl in de BOND studie de meeste patiënten = 20% EGFR+ tumorcellen hadden.

In de BOND studie hadden ongeveer 60% van de patiënten een voorafgaande behandeling met oxaliplatin gekregen. In de IMCL CP02-9923 studie was dit slechts 10% en in de studie van Saltz 14%. Dit maakt dat de studieresultaten niet goed toepasbaar zijn voor de Nederlandse situatie, omdat in Nederland bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom gewoonlijk eerst combinatietherapie met oxaliplatin wordt gegeven en als tweede lijns behandeling combinatie therapie met irinotecan.³ Alle patiënten in de IMCL CP02-9923 studie, de studie van Saltz en de BOND studie waren voorbehandeld met irinotecan. Echter, een groot deel van de patiënten in deze studies kreeg irinotecan als monotherapie, namelijk 79% (IMCL CP02-9923 studie), 75% (studie van Saltz) en 64% (BOND studie).

Gegevens over de overleving bij 3^e lijns behandeling met beste ondersteunde zorg bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom na falen van oxaliplatin en irinotecan bevattende behandelingschema's zijn beperkt. De fabrikant geeft in zijn dossier een schatting van de mediane overleving van 4-6 maanden met beste ondersteunde zorg bij voor klinisch onderzoek geselecteerde patiënten. Gibson refereert aan een studie van Peeters ea. waarin panitumumab plus beste ondersteunende zorg is vergeleken met alleen best ondersteunende zorg bij patiënten met fluorouracil, oxaliplatin en irinotecan refractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.²¹ Doordat 75% van de 232 patiënten in de arm met beste ondersteunende zorg overstapten naar de arm met panitumumab, geeft ook deze studie geen goed getal van de feitelijke overleving bij 3^e lijns

behandeling met beste ondersteunende zorg. Een indirecte vergelijking is met de beschikbare gegevens dan ook niet te maken.

In Nederland heeft de commissie BOM de rol van cetuximab bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom beoordeeld.²⁰ In de BOND studie was het verschil in overleving tussen beide onderzoeksgroepen niet statistisch significant. De commissie oordeelde over deze studie dat cetuximab monotherapie niet als standaard controlegroep kan worden beschouwd. Door de beperkte opzet voldoet de studie niet aan de overige Paskwill criteria. De commissie BOM concludeerde in 2004 dat cetuximab als monotherapie onvoldoende meerwaarde heeft bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Ook de resultaten van cetuximab in combinatie met irinotecan beschouwt de commissie als onvoldoende om dit bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom toe te passen.

In Groot-Brittannië heeft de NICE recent (januari 2007) het gebruik van cetuximab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom beoordeeld.¹⁴⁻¹⁵ De NICE heeft zich hierbij gebaseerd op de resultaten uit vier studies (IMCL CP02-9923, Saltz, BOND, IMCL CP02-0144). De NICE meldt als punt van kritiek, dat er tot op dat moment geen studies waren waarin cetuximab is vergeleken met de huidige standaard behandeling. Verder wordt opgemerkt dat de primaire uitkomstmaat voor alle studies het tumorrespons percentage was. In de door de NICE beoordeelde studies was de mediane leeftijd 56 of 59 jaar (elk in twee onderzoeken). Tot slot hadden de patiënten in alle vier studies een goede conditie (ECOG 0 tot 1 of Karnofsky performance status 80 tot 100). De NICE beveelt het gebruik van cetuximab in combinatie met irinotecan als tweede of volgende lijns behandeling bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, na falen van irinotecan, niet aan.

Conclusie:

Er zijn nog geen resultaten uit fase 3 studies beschikbaar. In geen van de beschikbare fase 2 studies is de overleving als primaire uitkomst gekozen. Doordat een vergelijking met de standaardtherapie, namelijk beste ondersteunende zorg, ontbreekt, is de effectiviteit van cetuximab in combinatie met irinotecan bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan, niet aan te geven. Ook het bepalen van de mate van werkzaamheid is niet goed mogelijk, omdat, naast het ontbreken van een juiste controlegroep, in de veel studies een belangrijk deel van de patiënten anders is voorbehandeld dan gebruikelijk is in ons land.

4.b. Bijwerkingen

De registratietekst maakt melding van de volgende bijwerkingen. Bij de behandeling met cetuximab treden zeer frequent huidreacties op (> 80%), met name acneïforme erupties en/of, minder frequent, pruritus, droge huid, desquamatie, hypertrichosis of nagelaandoeningen (bv. paronychia).^{6,18} In ernstige gevallen kan de acne-achtige uitslag tot meer dan 50% van het lichaamsoppervlak betreffen. Ongeveer 15-20% van de huidreacties is ernstig, waaronder enkele gevallen van huidnecrose. Huidreacties treden vooral op tijdens de eerste 3 weken van de behandeling en zijn meestal reversibel. Door de huidlaesies kunnen patiënten vatbaar zijn voor superinfecties van de huid.

Dyspneu treedt op bij circa 25%, met name bij ouderen, bij bestaande pulmonale aandoeningen en een verminderde mate van algemeen functioneren.

Lichte tot matige infusiegerelateerde reacties (bij ca. 15%) veroorzaken symptomen als koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid of kortademigheid.

Ernstige infusiereacties kunnen optreden, in zeldzame gevallen met dodelijke afloop. Ernstige infusiereacties treden meestal binnen 1 uur na de eerste infusie op, met als symptomen onder andere snel opkomende obstructie van de luchtwegen, urticaria en hypotensie.

Conjunctivitis treedt op bij circa 5% van de patiënten. Hypomagnesiëmie is gemeld.

Humane anti-chimerische antilichamen kunnen ontstaan na toediening van monoklonale chimerische antilichamen. In klinische studies werden antilichaamtiters gemeten bij 4,9% van de onderzochte patiënten. De aanwezigheid van antilichamen was niet geassocieerd met het optreden van overgevoelighedsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab.¹⁸

Bij de studie van Vincenzi werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.⁹ Huidreacties traden op bij 89% van de patiënten, in 33% van de gevallen was de huidreactie ernstig (graad 3-4).

Andere frequent voorkomende graad 3-4 bijwerkingen waren diarree (16%), moeheid (13%) en stomatitis (7%). Nagelriemscheuren (paronychia cracking) werden gezien bij 60% van de patiënten. Deze laesies traden op aan de vingers of tenen en ontwikkelden zich gewoonlijk tot chronische, diepe en pijnlijke laesies. Deze laesies traden later op dan de acne-achtige uitslag en waren relatief persistent gedurende de behandeling. Koorts trad op bij 27% van de patiënten, vooral na de eerste toediening.

In The Medical Letter worden de bijwerkingen van cetuximab als volgt samengevat.¹¹ Acne-achtige huiduitslag, vooral in het gelaat en het bovenste deel van de romp, trad op bij circa 88% van de patiënten en was ernstig bij 12%. Ernstige infusiereacties traden op bij ongeveer 3%, gewoonlijk tijdens de eerste infusie. In een geval was dit fataal. Fatale interstitiële pneumonitis met longoedeem trad op bij een patiënt. Asthenie, diarree, misselijkheid, braken en buikpijn zijn tevens gemeld.

Conclusie:

Cetuximab in combinatie met irinotecan geeft bij bijna 90% van de patiënten aanleiding tot een acné-achtige huidreactie die soms zeer ernstig is. Het optreden van infusiegerelateerde overgevoelheidsreacties is verder een belangrijke bijwerking van cetuximab.

4.c. Kwaliteit van leven

Hoewel tijdens klinische studies onderzoek is gedaan naar de invloed van de behandeling op de kwaliteit van leven, zijn de resultaten hiervan (nog) niet gepubliceerd. Het is daardoor onduidelijk in hoeverre de bijwerkingen van cetuximab de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

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 ervaring met cetuximab bij de behandeling van gemetastaseerde colorectaalcarcinoom is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab zijn niet vastgesteld bij kinderen, bij bestaande hematologische aandoeningen en bij nier- en leverfunctiestoornissen.⁶ De ervaring in combinatie met radiotherapie is beperkt, alsmede bij ouderen (= 75 jaar).

Conclusie:

Cetuximab is binnen de geregistreerde indicatie breed toepasbaar.

4.f. Gebruiksgemak

Cetuximab wordt toegediend als intraveneus infuus.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In onderstaande tabel (tabel 2) staat de apotheekinkoopprijs voor cetuximab vermeld. De startdosis bedraagt 400 mg/m² lichaamsoppervlak (1,75*400 mg=700 mg; 7 flacons). De onderhoudsdosering bestaat uit wekelijkse doses van 250 mg/ m²; overeenkomend met 5 flacons. De gemiddelde behandelduur van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom bedraagt 16 weken. De totale kosten van een behandeling met cetuximab gedurende 16 weken bedragen afgerond €17.000,- ex BTW. Hierbij komen nog de kosten van co-medicatie met irinotecan.

Tabel 2. *Apotheekinkooprijds ex. BTW*

Geneesmiddel	Verpakking	Prijs per verpakking (€)	Kosten per week (€)	Kosten per 16 weken (€)
Cetuximab	100 mg (2mg/ml, flacon 50 ml)	207,29	1036,-	16.998,-
Irinotecan	100 mg (20mg/ml, flacon 5 ml)	211,14	*341,-	5464,-
	40 mg (20mg/ml, flacon 2 ml)	86,85		

*uitgegaan is van een aanbevolen dosering irinotecan in combinatietherapie 180mg/m² eenmaal per twee weken. In klinisch onderzoek zijn ook andere schema's gebruikt.

5.b. *Bijzonderheden*

Cetuximab is erg duur. In een commentaar bij de BOND studie plaatst Schrag deze hoge kosten in een perspectief en stelt vragen bij de dure antikankertherapieën, die de overleving soms met slechts enkele weken verlengen.¹³

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van cetuximab

6.a. *Claim van de fabrikant*

De fabrikant van mening dat het duidelijk is dat cetuximab voldoet aan de criteria voor voorlopige opname op de beleidsregel "dure intramurale middelen".

Verder fabrikant is van mening dat cetuximab in combinatie met irinotecan een duidelijke therapeutische waarde heeft voor de indicatie gemetastaseerde colorectale kanker na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan. De toepassing acht de fabrikant in het belang van de volksgezondheid.

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

Bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan, heeft cetuximab in combinatie met irinotecan geen therapeutische meerwaarde.

7. CFH-advies

7.a. *Achtergrond*

Recent heeft de CFH cetuximab beoordeeld bij de behandeling van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Voor deze indicatie is het volgende advies vastgesteld:

' 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.'

7.b. *CFH Advies*

[Negatief] Cetuximab heeft voorsnog geen plaats in de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, refractair op irinotecan, omdat de therapeutische waarde niet onderbouwd is in klinisch onderzoek.

8. Literatuur

- 1 Farmacotherapeutisch rapport cetuximab bij de indicatie hoofd/halstumoren, CVZ, 2007.
- 2 kennisnetwerk integrale kankercentra <http://www.ikcnet.nl>
- 3 Punt CJ. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colonrectumcarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005; 149(26):1441-7.

- 4 Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: review and meta-analysis. Colorectal cancer collaborative group. BMJ 2000; 321:531-5.
- 5 Goldberg MG. Therapy for metastatic colorectal cancer. Oncologist 2006; 11:981-7.
- 6 1B tekst (SPC) cetuximab (Erbix®)(rev. 7; 24-04-2006/01-06-2006). EMEA, London. (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
- 7 Gebbia V, Del Prete S, Borsellino N, et al. Efficacy and safety of cetuximab/irinotecan in chemotherapy-refractory metastatic colorectal adenocarcinomas: a clinical practice setting, multicenter experience. Clin Colorectal Cancer. 2006; 6:422-8.
- 8 Gibson-TB; Grothey-A. Do all patients with metastatic colorectal cancer need chemotherapy until disease progression. Clinical-Colorectal-Cancer. 2006; 3:96-201.
- 9 Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, et al. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. Br J Cancer. 2006; 94(6):792-7.
- 10 Meyerhardt JA, Heseltine D, Ogino S, et al. Efficacy of cetuximab after treatment with oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2006; 6(1):59-65.
- 11 Two new drugs for colon cancer. Medical letter. 2004; 46:46-8.
- 12 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004; 22(7):1201-8. Commentaar in: J Clin Oncol.: 2004 april ; 22(7):1177-9 (editorial) 2005 feb 1; 23 (4): 923; author reply 923-4.
- 13 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351(4):337-45. Commentaar in: N Engl J Med. 2004; 351(4):317-9. N Engl J Med. 2004; 351(4):391-2. N Engl J Med. 2004; 351(15):1575-6; author reply 1575-6. N Engl J Med. 2004; 351(15):1575-6; author reply 1575-6.
- 14 Barnett D, Stevens A, Longson C. Appraisal of bevacizumab and cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer in the UK. Lancet oncology. 2006; 7:807-8.
- 15 Bevacizumab and cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance 118. NICE 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA118>
- 16 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; 17:1244-53.
17. 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.
- 18 EPAR cetuximab (Erbix®). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
19. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S et al. Multicenter Phase II and Translational Study of Cetuximab in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin, and Fluoropyrimidines. J Clin Oncol. 2006; 24(30):4914-21.
20. Commissie BOM beoordeelt drie middelen. Med Oncol. 2004; (4):41-2.
- 21 Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A. Randomised phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2006; 29-31.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 21 mei 2007.

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