

# Farmacotherapeutisch rapport panitumumab (Vectibix®) bij de indicatie gemetastaseerde colorectale kanker

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel panitumumab (Vectibix®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met optimale ondersteunende zorg.

De werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van panitumumab als gebruikt bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker bij wie chemotherapie met 5-fluorouracil en analoga in combinatie met oxaliplatine en irinotecan niet meer werkzaam was, werd onderzocht in een gerandomiseerd, open fase III onderzoek. Door het geringe verschil tussen het effect van de behandeling met panitumumab en dat van optimale ondersteunende zorg zijn de resultaten van dit onderzoek naderhand gerelateerd aan de status van het KRAS gen. Bij patiënten met een gemuteerd gen bleek panitumumab onwerkzaam te zijn. Bij patiënten met een niet-gemuteerd gen (55-60%) leidde de behandeling met panitumumab bij ongeveer 20% van de patiënten tot een verbetering van de ziekte-toestand en stabiliseerde de aandoening zich bij ongeveer 35%. Hierdoor verbeterde de progressievrije overleving en werd de duur ervan met ongeveer vijf weken verlengd. Omdat veel patiënten uit de controlegroep na progressie ook met panitumumab werden behandeld, is niet duidelijk wat het effect van de behandeling met panitumumab op de algehele overleving is. De gegevens van deze pas in tweede instantie met panitumumab behandelde patiënten geven echter aan dat de duur van de algehele overleving met enkele maanden wordt verlengd. Bij de meeste patiënten veroorzaakte het gebruik van panitumumab soms ernstige reacties van de huid en de slijmvliezen. Het effect van de behandeling lijkt te zijn gerelateerd aan de ernst van de reactie. Hoewel ondanks de bijwerkingen de kwaliteit van leven tijdens behandeling met panitumumab licht toenam, was er geen verschil met de kwaliteit van leven bij met optimale ondersteunende zorg behandelde patiënten.

### *Eindconclusie therapeutische waarde*

Bij patiënten met gemetastaseerde, chemotherapieresistente colorectale kanker bij wie geen mutatie van het KRAS gen kan worden aangetoond heeft panitumumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met beste ondersteunende zorg.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Panitumumab.
<b>Samenstelling</b>	Panitumumab (20 mg/ml) als concentraat voor intraveneuze toediening.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	De behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR expressie die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is, na falen fluoropyrimidine, oxaliplatin- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.
<b>Dosering</b>	6 mg/kg lichaamsgewicht, éénmaal per twee weken.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Panitumumab is een volledig humaan monoklonaal IgG2 antilichaam dat bindt aan de epidermale groeifactor receptor (EGFR). EGFR-gemedieerde signaaloverdracht speelt een rol bij de controle van de overleving van de cel, progressie van de levenscyclus, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering. Binding van het monoklonale antilichaam vermindert de activiteit van endogene liganden als EGF en TGF- $\alpha$ .

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in de eerstvolgende update van het Farmacotherapeutisch Kompas (zie: [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Colorectale kanker is een van de meest frequent voorkomende maligne aandoeningen in Europa en Noord Amerika. In Nederland wordt deze aandoening jaarlijks bij ongeveer 10.000 patiënten vastgesteld<sup>1</sup>. Bij ongeveer 20% van hen is de ziekte al gemetastaseerd. Het geschatte aantal patiënten ligt rond de 40.000. Jaarlijks komen daarvan ongeveer 5.000 komen te overlijden. Door de groei van bevolking en de toenemende vergrijzing neemt het aantal nieuwe ziektegevallen jaarlijks toe<sup>1-3</sup> (Golfinopoulos et al. 2007<sup>4</sup>).

In de vroege stadia (I-IIIa) wordt colorectale kanker voornamelijk behandeld met chirurgie en radiotherapie. Aan de behandeling van stadium II (hoogrisico) en III wordt in toenemende mate adjuvante chemotherapie bestaande uit een fluoropyrimidine (IV: 5-FU; oraal: capecitabine of UFT) in combinatie met oxaliplatine toegevoegd<sup>1-3</sup>.

In het lokaal vergevorderde stadium (IIIB) of bij metastasering (IV) is de behandeling niet meer curatief maar palliatief en gericht op het behoud van de kwaliteit van leven, zo mogelijk onder toepassing van levensverlengende chemotherapie al of niet in combinatie met radiotherapie<sup>2,3</sup>. Hierbij wordt gebruik gemaakt van chemotherapie op basis van een fluoropyrimidine (IV: 5-fluorouracil [5-FU]/folinezuur; oraal: capecitabine of UFT), zo mogelijk in combinatie met oxaliplatine of irinotecan<sup>2-4</sup> (Bendell 2007<sup>5</sup>; Mayer 2007<sup>6</sup>; Buechele 2007<sup>7</sup>; Cassidy 2007<sup>8</sup>). Het is niet duidelijk of begonnen moet worden met een fluoropyrimidine, later gevolgd door combinatie met oxaliplatine of irinotecan (sequentiële behandeling) of dat de behandeling al met combinatietherapie dient te worden aangevangen (Scholl & Sargent 2007<sup>9</sup>). Bij een onvoldoende behandelresultaat met de ene combinatie of wanneer deze niet wordt verdragen, wordt overgegaan op de andere combinatie (bijv. 5-FU/oxaliplatine [1<sup>e</sup> lijn]=> 5-FU/irinotecan [2<sup>e</sup> lijn]). Bepalende factoren voor de keuze van de behandeling zijn onder meer het al of niet eerder behandeld zijn (adjuvante chemotherapie) en de daarbij opgetreden bijwerkingen, de aanwezigheid van comorbiditeit, de leeftijd en de algehele lichamelijke conditie (Performance Status)<sup>2,3</sup>. Door chemotherapie te combineren met bevacizumab kan het behandelresultaat verder worden verbeterd<sup>4,5</sup> (Fuchs et al. 2007<sup>10</sup>; 2008<sup>11</sup>). De mediane overleving van alleen met een fluoropyrimidine behandelde patiënten bedraagt 10-14 maanden. Door combinatie van een fluoropyrimidine met oxaliplatine en irinotecan kan deze toenemen tot 18-22 maanden. Wanneer chemotherapie met bevacizumab wordt gecombineerd lijkt de mediane overlevingsduur bij ongeveer 30 maanden uit te kunnen komen<sup>2-11</sup>. Het combineren met oxaliplatine en irinotecan resulteert in een aanzienlijke toename van de toxiciteit van de behandeling<sup>2,3</sup>. Patiënten die deze middelen niet kunnen verdragen zijn aangewezen op een behandeling met alleen een fluoropyrimidine, al of niet in combinatie met bevacizumab<sup>2,3</sup>. Wanneer patiënten onvoldoende op tweedelijns chemotherapie reageren is het geven van de best mogelijke ondersteunende zorg (BSC) de enige aanbevolen behandelbaarheid<sup>2,3</sup>. Cetuximab, in combinatie met irinotecan, is wel geregistreerd voor derdelijns behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker maar wordt hier niet voor aanbevolen<sup>2,3,12</sup>.

Panitumumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat de epidermale groeifactor receptor (EGFR) blokkeert<sup>13,14</sup>. De EGFR speelt een rol bij processen die leiden tot de proliferatie van tumorcellen, celmigratie, adhesie, angiogenese, en de remming van geprogrammeerde celdood (apoptosis). De veelvoorkomende verhoogde expressie van EGFR in colorectale tumorcellen is geassocieerd een slechte prognose<sup>2,3</sup>.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bestaat uit best mogelijke ondersteunende zorg.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van panitumumab is gebruik gemaakt van de IB tekst<sup>13</sup>, het EPAR<sup>14</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 11 februari 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de

Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): panitumumab, cetuximab, bevacizumab, metastatic colorectal cancer. Het onderzoek leverde geen aanvullende referenties op.

#### 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van panitumumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte (PD) (Therasse et al. 2000<sup>15</sup>). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons<sup>15</sup>. De (mediane) tijd tot progressie en de (mediane) progressievrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) algehele overleving is hiervoor de definitieve maat<sup>14</sup> (CHMP guideline 2005<sup>16</sup>).

##### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Panitumumab is als eerste onderzocht in een drietal niet-gerandomiseerde, niet-vergelijkende, open fase II onderzoeken waaraan in totaal 330 patiënten deelnamen. Op basis van de relatie tussen de respons en de ernst van de door de behandeling teweeggebrachte huidreactie, en farmacokinetische overwegingen is ervoor gekozen panitumumab in een dosis van 6 mg/kg éénmaal per twee weken toe te dienen.

De werkzaamheid en effectiviteit van panitumumab zijn onderzocht in één gerandomiseerd, open fase III onderzoek (nr. 20020408). Hierin werd panitumumab in combinatie met optimale ondersteunende zorg (BSC)(N ITT=231) vergeleken met alleen BSC (N ITT=232) bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker bij wie tijdens of na de behandeling met een fluoropyrimidine in combinatie met oxaliplatine of irinotecan progressie van de ziekte optrad. Het betrof patiënten in een nog redelijke tot goede conditie (ECOG PS: 0-2; PS 0: 40%; PS 1: 45%) met een immunohistochemisch aangetoonde aanwezigheid van EGFR (expressie  $\geq 1\%$  [aanvankelijk  $\geq 10\%$ ];  $< 10\%$ : 25%;  $\geq 10\%$ : 75%). De behandeling met panitumumab werd voortgezet totdat progressie van de aandoening optrad. Met alleen BSC behandelde patiënten konden vervolgens alsnog met panitumumab worden behandeld. Stratificatie vond plaats op basis de ECOG PS en de plaats van behandeling. Ten behoeve van een exploratieve analyse werden patiënten onderverdeeld in subgroepen op basis van demografische gegevens als geslacht en leeftijd ( $< 65$  jr en  $\geq 65$  jr [mediane leeftijd: 62 jr]), kenmerken van de aandoening (EGFR status en metastasering) en de voorgaande behandeling en het optreden van huidreacties. De progressievrije overleving (vanaf randomisatie) was het primaire onderzoekseindpunt. Een eerste radiologische evaluatie (CT-scan) op basis van de RECIST criteria<sup>15</sup> vond plaats na acht weken behandeling. Secundaire eindpunten waren onder meer het responspercentage, de duur van de respons, de algehele overleving en de kwaliteit van leven. In een aanvullende, post-hoc uitgevoerde analyse zijn de resultaten van het 20020408 onderzoek gerelateerd aan de status van het KRAS (Kirsten Rat Sarcoma-2 viraal oncogeen homoloog) gen. Behalve in het EPAR<sup>14</sup> zijn de resultaten van het 20020408 onderzoek beschreven in een viertal artikelen (Van Cutsem et al. 2007<sup>17</sup>; Siena et al 2007<sup>18</sup>; Amado et al. 2008<sup>19</sup>; Van Cutsem et al. 2008<sup>20</sup>).

Bij een vervolgduur van 12 maanden reageerde 10% van de met panitumumab en BSC behandelde patiënten met een partiële respons op de behandeling<sup>17</sup>. Bij alleen met BSC behandelde patiënten trad geen verbetering van de aandoening op (ORR: 0%)<sup>14,17</sup>. De mediane duur van de respons bedroeg 17 weken<sup>14,17</sup>. De ziekte bleef stabiel bij respectievelijk 27 (P+BSC) en 10% (alleen BSC) van de patiënten. Door de behandeling met panitumumab en BSC verbeterde de progressievrije overleving (HR: 0,54; 95% BI: 0,44-0,66). In alle subgroepen was de verbetering overeenkomstig. Het percentage patiënten bij wie na acht weken geen progressie was opgetreden bedroeg respectievelijk 49 en 30%. Voor met panitumumab en BSC behandelde patiënten bedroeg de duur van de mediane progressievrije overleving acht weken (95% BI: 7,9-8,4 weken), voor patiënten uit de controlegroep 7,3 weken (95% BI: 7,1-7,7 weken; NS). Als gevolg van het sterk progressieve karakter van de aandoening en doordat de eerste formele evaluatie pas acht weken na randomisatie plaatsvond, vielen gedurende deze eerste periode alleen patiënten uit bij wie aan de hand van symptomen progressie werd vastgesteld. Hierdoor trad er na acht weken een steile daling van de overlevingscurve op en was er voor beide behandelingen nauwelijks verschil tussen de mediane progressievrije overleving. Wanneer de gemiddelde duur van de progressievrije overleving als parameter wordt genomen is het verschil tussen de beide behandelingen ongeveer vijf weken (13,8  $\pm$  0,8 vs 8,5  $\pm$  0,5 weken). Bij een mediane vervolgduur van 72 weken was er geen

verschil tussen overleving van de beide behandelgroepen (HR: 1,00; 95% BI: 0,82-1,22) en bedroeg de duur van de algehele overleving iets meer dan zes maanden waarbij het verschil tussen de beide behandelingen minder dan een week bedroeg. Wanneer patiënten werden beoordeeld op de ernst van de huidreactie was er een overlevingsvoordeel voor patiënten met duidelijke tot ernstige (graad 2-4) reactie (HR: 0,59; 95% BI: 0,42-0,85)<sup>14,17,18</sup>.

Door de sterke invloed van non-responders op de (progressievrije) overleving is nader onderzoek gedaan naar de reden waarom patiënten niet of slechts in beperkte mate op de behandeling met panitumumab reageerden. In dit kader kon van 208 van de 231 met panitumumab en BSC behandelde patiënten en bij 219 van de 232 met alleen BSC behandelde patiënten de status van het KRAS gen worden bepaald. Duidelijk werd dat panitumumab niet werkzaam was bij patiënten bij wie dit gen was gemuteerd (55-60%). Een respons bleek vrijwel alleen bij patiënten met het 'wild-type' of niet-gemuteerde KRAS gen op te treden (PR 'wild' vs 'gemuteerd': 17 vs 0%; SD: 34 vs 12%)<sup>14,19</sup>. Bij patiënten met een niet-gemuteerd gen verbeterde de progressievrije overleving door het toevoegen van panitumumab aan de behandeling met BSC (HR: 0,45; 95% BI: 0,34-0,59 vs HR: 0,99; 95% BI: 0,73-1,36). De mediane duur van deze parameter bedroeg respectievelijk 12,3 en 7,3 weken. Bij patiënten met een gemuteerd KRAS gen was de duur van de mediane progressievrije overleving in beide behandelgroepen gelijk (7,4 vs 7,3 weken)<sup>14,19</sup>. Bij patiënten met een niet-gemuteerd gen was het effect van de behandeling met panitumumab op de duur van de algehele overleving echter gering (8,1 vs 7,6 maanden)<sup>19</sup>. De vroege overstap als gevolg van progressie van alleen met BSC behandelde patiënten naar een behandeling met panitumumab (mediane tijd tot cross-over: 7,1 weken) lijkt het geringe verschil tussen de beide groepen te verklaren<sup>19</sup>. Van de pas in tweede instantie met panitumumab behandelde patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen bedroeg de mediane duur van de na de overstap opnieuw berekende progressievrije en de algehele overleving respectievelijk 16,4 weken en 6,8 maanden<sup>19</sup>.

**Discussie:** de resultaten van het 20020408 onderzoek geven aan dat het effect van het toevoegen van panitumumab aan de behandeling met BSC beperkt is. Ten opzichte van de vergelijkende behandeling wordt bij 17% van de patiënten de ziekte gestabiliseerd en komt het bij slechts 10% tot een partiële respons. Er is een geringe verbetering van de progressievrije overleving. Mede doordat veel met BSC behandelde patiënten bij progressie ook met panitumumab worden behandeld is het effect op de algehele overleving nihil. Als gevolg van deze magere resultaten werd de Europese registratieaanvraag voor panitumumab in eerste instantie afgewezen<sup>14</sup>. Bij herbeoordeling werd panitumumab onder voorwaarden toegelaten. Voor een belangrijk deel was dit het gevolg van de resultaten van een naderhand uitgevoerd onderzoek naar de status van het KRAS gen bij patiënten van het 2002048 onderzoek en naar de relatie tussen de status van het KRAS gen en de behandelresultaten van dit onderzoek. In overeenstemming met resultaten bij onder andere met cetuximab behandelde patiënten, bleek panitumumab alleen werkzaam te zijn bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen<sup>14,19</sup>. De onwerkzaamheid van panitumumab, cetuximab en andere op de EGFR of aan de EGFR gekoppelde signaaloverdrachtsystemen gerichte middelen bij patiënten met het gemuteerde gen wordt verklaard uit de intrinsieke activiteit van het gemuteerde KRAS eiwit waardoor dit deel van het aan EGFR gekoppelde signaaloverdrachtstelsel actief is zonder dat de receptor wordt gestimuleerd<sup>19</sup>.

Het EGFR-bindende chimere monoklonale antilichaam cetuximab, als gebruikt in combinatie met irinotecan, is geregistreerd voor de behandeling van irinotecan-resistente colorectale kanker. Door het ontbreken van gegevens van fase III onderzoek, alsook van adequate controles in de beschikbare fase II onderzoeken (Cunningham et al. 2006<sup>21</sup>) en de afwijkende chemotherapie waarmee aan deze onderzoeken deelnemende patiënten waren behandeld kon van deze behandeling geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld (FR cetuximab 2007). Voor de beoordeling van panitumumab is van belang dat bij het belangrijkste onderzoek met cetuximab/irinotecan ten opzichte van de behandeling met alleen cetuximab de tijd tot progressie ongeveer 12 weken langer was ( $P < 0,001$ ) en dat wat betreft de algehele overleving het verschil in duur ongeveer acht weken bedroeg (NS).

Aan de klinische onderzoeken die met cetuximab en panitumumab zijn uitgevoerd namen alleen patiënten deel bij wie de aanwezigheid van EGFR immunohistochemisch was aangetoond. Uit de verschillende onderzoeken is echter naar voren gekomen de dichtheid van de EGFR niet correleert met de werkzaamheid en effectiviteit van deze middelen<sup>2,3,12-14,17-21</sup>. Het is daarom niet nodig patiënten voorafgaand aan de behandeling op de aanwezigheid en dichtheid van EGFR te onderzoeken.

**Conclusie:** bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker bij wie chemotherapie met 5-fluorouracil en analoga in combinatie met oxaliplatine en irinotecan niet meer werkzaam is en bij wie het KRAS gen niet is gemuteerd (55-60%), leidde de behandeling met panitumumab tot een verbetering van de progressievrije overleving. Het verschil in tijdsduur was vijf weken. De duur van de algehele overleving lijkt met enkele maanden te worden verlengd.

#### **4.b. Bijwerkingen**

In de registratieonderzoeken werden in totaal 789 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker behandeld met panitumumab. Bij de meeste patiënten bedroeg de duur van de behandeling minder dan zes maanden. Hierbij werd gemiddeld bijna acht keer met panitumumab behandeld<sup>14</sup>.

Bij bijna alle met panitumumab behandelde patiënten ontstaan huidreacties (90 vs 9%). Deze verschijnselen zijn kenmerkend voor behandelingen met EGFR-remmende middelen. De reactie bestaat meestal uit erytheem, een acné-achtige uitslag in het gezicht en op het bovenlijf en/of jeuk. Bij ongeveer 15% van de met panitumumab behandelde patiënten was deze reacties ernstig (graad 3). Zeer ernstige reacties waardoor patiënten niet langer met panitumumab konden worden behandeld deden zich echter weinig voor (2%)<sup>14</sup>. De huidreactie trad meestal binnen een week na toediening op en verminderde wanneer de behandeling tijdelijk werd gestaakt (ca. 5%) en/of de dosis werd verlaagd (ca. 10%). Andere veelvoorkomende (10-20%) dermatologische reacties zijn het schilferen en droog worden van de huid, het ontstaan van kloven, nagelriemontsteking en andere nagelproblemen. Bij ongeveer 10% van de patiënten ontstonden inwendige reacties als slijmvliesontsteking in de mond/keelholte of de maag. Zeer ernstige vormen van deze bijwerkingen kwamen echter zelden voor<sup>13,14</sup>.

Het ontstaan een soms ernstige diarree (10%) of verstopping (10%) zijn de meest kenmerkende systemische bijwerkingen van panitumumab. Met panitumumab behandelde patiënten hadden daarnaast vaker (5-10%) last van vermoeidheid, misselijkheid, braken, hoesten, kortademigheid, buikpijn en oedemen<sup>13,14</sup>.

Acute ernstige of levensbedreigende allergische reacties tengevolge van de intraveneuze toediening van panitumumab werden niet waargenomen. Bij een beperkt aantal patiënten trad een doorgaans lichte en voorbijgaande reactie op. Bij een gering aantal (< 1%) leidde het gebruik van panitumumab tot de vorming van antilichamen. Deze hadden echter geen invloed op de behandeling en de ziekte<sup>13,14</sup>.

Hypomagnesiëmie en hypokaliëmie waren de meest voorkomende afwijkingen die bij het bloedonderzoek werden gevonden. Hiervan leidde de hypomagnesiëmie bij ongeveer 4% van alle met panitumumab behandelde patiënten met colorectale kanker tot ernstige complicaties<sup>13,14</sup>.

**Conclusie:** bij bijna alle met panitumumab behandelde patiënten traden soms ernstige reacties van de huid en slijmvliezen op. Andere relatief veelvoorkomende bijwerkingen waren diarree en verstopping. Acute allergische reacties hebben zich tijdens de registratieonderzoeken niet voorgedaan. De behandeling met panitumumab leidt bij sommige patiënten tot hypomagnesiëmie. Er is nog weinig bekend over bijwerkingen bij langere duur van behandeling.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

In het registratieonderzoek van panitumumab is de kwaliteit van leven onderzocht met behulp van de EQ-5D en de NCCN/FACT CRC vragenlijsten. De uitkomsten als vastgesteld na respectievelijk vier, acht, 12 en 16 weken behandelen met panitumumab als toevoeging aan BSC (N=207) duiden op een significante verbetering van de kwaliteit van leven maar waren niet verschillend van de uitkomst voor de behandeling met alleen BSC (N=184)<sup>14,18</sup>.

**Conclusie:** Er is niet aangetoond dat de kwaliteit van leven door toevoeging van panitumumab aan de behandeling met optimale ondersteunde zorg toeneemt.

#### **4.d. Ervaring**

Panitumumab is in 2006 geregistreerd in de VS en in december 2007 in Europa. In studieverband zijn meer dan 3.000 patiënten behandeld. Daarnaast zijn wereldwijd inmiddels meer dan 10.000 patiënten buiten studieverband behandeld (opgave fabrikant).

Conclusie: de met panitumumab opgedane ervaring is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Omdat het gebruik van panitumumab alleen zinvol is bij patiënten met niet-gemuteerd KRAS dient voorafgaand aan de behandeling de status van dit gen te worden bepaald.

Ter vermindering van de kans op het ontstaan van interstitiële longziekte mag panitumumab niet worden gebruikt bij patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose.

Vanwege de verhoogde kans op ernstige diarree dient het gebruik van panitumumab in combinatie irinotecan te worden vermeden.

Door een toegenomen kans op bijwerkingen en sterfte mag panitumumab niet in combinatie met bevacizumab worden gebruikt.

Tijdens de behandeling met panitumumab dient blootstelling aan zonlicht te worden vermeden.

Conclusie: panitumumab is breed toepasbaar maar kan niet zonder meer worden gecombineerd met andere middelen.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Panitumumab wordt intraveneus toegediend.

### **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

Op basis van een gemiddeld gewicht van 70 kg is per behandeling 420 mg panitumumab nodig. Hiervoor is een verpakking van 100 en van 400 mg nodig. Panitumumab kost 446 euro per 100 mg (AIP excl. BTW). De maandelijkse kosten (2 behandelingen) bedragen  $10 \times 446 = 4.460$  euro. Gemiddeld werd 10 keer behandeld<sup>14</sup>.

#### **5.b. Bijzonderheden**

Het beperkte effect van panitumumab bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen wijst er op dat bij reeds eerder met chemotherapie behandelde gemetastaseerde colorectale kanker EGFR-gekoppelde signaaloverdrachtsystemen slechts in beperkte mate bijdragen aan de verdere voortgang van het ziekteproces. Uit de resultaten van lopende onderzoeken waarin panitumumab wordt gecombineerd met chemotherapie bij patiënten met niet eerder met chemotherapie behandelde gemetastaseerde colorectale kanker zou kunnen blijken of de ziekte in dit stadium van de behandeling gevoeliger is voor EGFR blokkade.

Uit de voorlopige resultaten van het PACCE onderzoek blijkt dat het combineren van panitumumab met bevacizumab en chemotherapie tot ernstiger bijwerkingen en een hogere sterfte leidt dan de behandeling met alleen bevacizumab en chemotherapie<sup>14</sup>. Het is niet bekend of wat het effect van panitumumab is bij patiënten die eerder met bevacizumab zijn behandeld.

Inmiddels zijn ook de resultaten van een fase III onderzoek beschikbaar gekomen waarin bij een overeenkomstige patiëntengroep als die van 20020408 onderzoek het gecombineerde effect van cetuximab en BSC (N ITT=287) is vergeleken met dat van alleen BSC (N ITT=285) (Jonker et al. 2007<sup>22</sup>). De behandeling met de combinatie leidde tot een verbetering van zowel de progressievrije (HR: 0,68; 95% BI: 0,57-0,80) en de algehele overleving, de primaire onderzoeksparameter (HR: 0,64; 95% BI: 0,64-0,92). Ten opzichte van BSC werd de duur van de algehele overleving met zeven weken verlengd. Door de onderzoeksopzet was in dit onderzoek de vorm de overlevingscurve voor de progressievrije overleving ook zodanig dat geen onderscheidende mediane progressievrije

overleving kon worden berekend (8,6 vs 8,1 weken). De respons op de behandeling was eveneens beperkt (PR: 8 vs 0%; SD: 31 vs 11%). Uit een naderhand uitgevoerde analyse bleek dat de ernst van de huidreactie maatgevend was voor het effect van de behandeling met cetuximab: bij patiënten met een ernstige huidreactie was de duur van de mediane overleving meer dan drie keer zo lang als bij patiënten zonder huidreactie (8,4 vs 2,6 maanden; HR: 0,33; 95% BI: 0,22-0,50)<sup>22</sup>. De resultaten van dit onderzoek, waarbij de uitkomsten niet aan de status van het KRAS gen werden gerelateerd, lijken overeen te stemmen met die van het 20020408 onderzoek met panitumumab.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van panitumumab

### 6.a. Claim van de fabrikant

Panitumumab is bestemd voor de behandeling van chemotherapieresistente patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker bij wie geen gemuteerd KRAS gen voorkomt. Ten opzichte van best mogelijke ondersteunende zorg leidt bij deze patiënten de behandeling met panitumumab tot een afname of stabilisatie van de ziekte en wordt de duur van de mediane progressievrije en algehele overleving verlengd. Ondanks het ontstaan van vaak ernstige reacties van de huid en slijmvliezen neemt de kwaliteit van leven van met panitumumab behandelde patiënten tijdens het verloop van de behandeling toe.

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

Hoewel door bepaling van de status van het KRAS gen de patiëntengroep bij wie een behandeling een tijdelijke verbetering van de ziekte toestand teweeg zou kunnen brengen, duidelijk lijkt te zijn omschreven, is bij patiënten met een niet-gemuteerd gen (55-60%) het effect van de behandeling met panitumumab nog altijd beperkt. Vooralsnog is de effectiviteit van de behandeling bij de naar de status van het KRAS gen uitgesplitste patiëntengroepen alleen bepaald in retrospectief onderzoek. Bij minder dan 20% van de patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen trad enige verbetering van de ziekte toestand op terwijl bij ongeveer 35% de ziekte stabiel bleef. Door de behandeling met panitumumab werd de mediane duur van progressievrije overleving bij deze patiënten met vijf weken verlengd. Door de vroege overstap van patiënten uit de controlegroep naar een behandeling met panitumumab is echter niet duidelijk wat het effect van de behandeling met panitumumab op de algehele overleving is. De gegevens van patiënten uit de controlegroep die na progressie van de ziekte met panitumumab werden behandeld en die werden geëvalueerd als of er geen voorbehandeling met BSC had plaatsgevonden, geven echter aan dat de duur van de algehele overleving met enkele maanden wordt verlengd. Het effect van de behandeling met panitumumab lijkt te zijn gerelateerd aan de ernst van de door panitumumab teweeggebrachte reacties van de huid en slijmvliezen. Criteria hiervoor ontbreken echter. Ondanks de bij sommige patiënten ernstige reacties behoeft de behandeling bij slechts een gering aantal patiënten te worden gestaakt. Hoewel ondanks de bijwerkingen de kwaliteit van leven tijdens behandeling met panitumumab licht toenam, was er geen verschil met de kwaliteit van leven van met alleen BSC behandelde patiënten.

## 7. CFH-advies

Panitumumab kan worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde, chemotherapieresistente colorectale kanker bij wie geen mutatie van het KRAS gen kan worden aangetoond. Het effect is echter beperkt en alleen aangetoond na een post-hoc analyse van de studieresultaten. De behandeling met panitumumab gaat gepaard met veel, soms ernstige, bijwerkingen.

## 8. Literatuur

1. Kankerregistratie VIKC 1989-2003 ([www.ikc.net](http://www.ikc.net)).
2. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren. Landelijke richtlijn coloncarcinoom. Versie 2.0 dd. 09-01-2008 ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)).
3. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren. Landelijke richtlijn rectumcarcinoom. Versie 2.0 dd. 09-01-2008 ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)).
4. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Survival disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8:898-911.
5. Bendell J. Optimum therapy for metastatic colorectal cancer. *Lancet* 2007; 368:2039-2041 (editorial).
6. Mayer RJ. Should capecitabine replace infusional fluorouracil and leucovorin when combined with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer? *J Clin Oncol* 2007; 25:4165-4167 (editorial).

7. Buechele T. Comment on final report of the AIO colorectal cancer group study: fluorouracil/oxaliplatin versus capecitabine/oxaliplatin. J Clin Oncol 2007; 25:5041-5043 (letter & author reply).
8. Cassidy J. Capecitabine plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5043-5046 (letter & author reply).
9. 1B tekst bevacizumab ((Avastin®)(rev. 9, XX-XX-2008). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
10. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional bolus, bolus, or oral fluoropyrimidines in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:4779-4786.
11. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. J Clin Oncol 2008; 26:689-690.
12. 1B tekst cetuximab (Erbix®)(rev. 6, 15-08-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm))
13. 1B tekst panitumumab (Vectibix®)(19-12-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
14. EPAR panitumumab (Vectibix®)(19-12-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
15. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
16. 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](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:1960-1966.
18. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival with patient reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. Br J Cancer 2007; 97:1469-1474.
19. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008 (Epub 03-03-2008; 10.1200/JCO.2007.14.7116; [www.jco.ascopubs.org](http://www.jco.ascopubs.org)).
20. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. Ann Oncol 2008; 19: 92-98.
21. 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; 337-345. Comments: NEJM 2004; 351: 317-319 & 391-392; letters and author reply: NEJM 2004; 351: 1575-1576.
22. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357:2040-2048.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2007.*

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



## Kostenprognose van opname van panitumumab (Vectibix®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

### 1. Inleiding

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

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

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

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

Panitumumab is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-expressie bij wie het KRAS gen niet gemuteerd (wild-type) is, na het falen van fluoropyrimidine, oxaliplatin- en irinotecan- bevattende chemotherapieregimes.<sup>1</sup>

De indicatie waarvoor de CFH een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld luidt: patiënten met gemetastaseerde, chemotherapieresistente colorectale kanker bij wie geen mutatie van het KRAS gen kan worden aangetoond.

#### 2.2 Aantal patiënten

In 2003 bedroeg de incidentie van colorectaal carcinoom 9898.<sup>2</sup> Over de periode 1993-2003 is de incidentie met 2,3% gestegen. De aanvragende partij gebruikt de incidentie toename om de incidentie voor 2008 te schatten en komt op ongeveer 11.090 patiënten met colorectaal carcinoom. Op basis van schattingen van Coutinho et al.<sup>3</sup> en van Rijn et al.<sup>4</sup> wordt ervan uitgegaan dat bij ongeveer 35% van de patiënten de aandoening op het moment van diagnose is gemetastaseerd. Bij ongeveer 40% van de patiënten met colorectaal carcinoom is het KRAS gen gemuteerd.<sup>5,7</sup> Deze patiënten vallen buiten de geregistreerde indicatie van panitumumab. De aanvragende partij schat dat 12% van de patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen daadwerkelijk met panitumumab behandeld zullen gaan worden aangezien dit percentage patiënten na de chemotherapeutische behandeling nog in leven is. De schatting is gebaseerd op door de hoofdonderzoeker geaccordeerde ongepubliceerde data van de CAIRO studie, een fase III onderzoek waarin het verschil in sequentiële chemotherapie versus combinatietherapie is onderzocht.<sup>8</sup> Op basis van deze schatting zullen per jaar ongeveer 279 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met panitumumab.

#### 2.3 Dosering en duur van de behandeling

Panitumumab wordt toegediend als monotherapie eenmaal per twee weken. De aanbevolen dosering is 6 mg/kg lichaamsgewicht. Volgens de aanvragende partij bedraagt het aantal toedieningen 10. In het klinische onderzoeksrapport van studie 20020408 wordt een gemiddeld aantal toedieningen van 8.0 waargenomen en in de EPAR een gemiddelde van 7.7.<sup>1</sup> Voor deze kostenprognose zal worden uitgegaan van een gemiddelde van 8 toedieningen.

## 2.4 Prijs van het geneesmiddel

Een flacon bevat 100 mg panitumumab in 5 ml, 200 mg in 10 ml of 400 mg in 20 ml. De aanvragende partij berekent een prijs van € 4,46 per 1 mg en vermeldt de apotheekinkoopprijs per flacon. Door de verschillende inhoud van de drie flacons en de variatie in lichaamsgewicht van patiënten is het te verwachten dat er verspilling optreedt. Voor deze kostenprognose zal de genoemde prijs per 1 mg worden omgerekend naar apotheekinkooprijzen per flacon. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg is per toediening een flacon van 400 mg (€ 1.784) en 100 ml (€446) nodig. De gemiddelde kosten per patiënt voor tien toedieningen bedragen € 17.840.

## 3. Kostenprognose

Naar schatting komen er jaarlijks circa 279 patiënten voor behandeling met panitumumab in aanmerking. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg en een gemiddeld aantal van 8 toedieningen bedragen de totale kosten 5.0 miljoen euro. Het gebruik van panitumumab bij de behandeling met gemetastaseerde colorectaal carcinoom voldoet hiermee aan het kostencriterium.

## 4. Referenties

1. Summary of product characteristics, panitumumab (Vectibix®), Emea, London 2007
2. Data kankerregistratie Nederland 2003, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl),
3. Coutinho et al. Metastatic colorectal cancer: systematic treatment in the new millennium. *Cancer Control* 2003; 10(3):224-238
4. van Rijn et al. Bevolkingsonderzoek op colorectaalcarcinoom: achtergronden bij pilotstudies in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2006; 150: 2739-2744
5. Esteller M, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J. Clinical Oncology* 2001; 19: 299-304
6. Karnes WE et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor kinase induces protease-dependent apoptosis in human colon cancer cells. *Gastroenterology* 1998; 114(5): 930-939
7. Amado RG et al. Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clinical Oncology* 2008 (accepted for publication)
8. Koopman M, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-142

## Vraagstelling doelmatigheidstoets panitumumab (Vectibix®) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel panitumumab (Vectibix®) voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van panitumumab in combinatie met beste ondersteunende zorg in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is?
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Patiënten met gemetastaseerd, chemotherapieresistent colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Beste ondersteunende zorg.
<b>Effectiviteit</b>	Aantal gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven.
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten: de kosten van panitumumab, ligdagen, poliklinische consulten en palliatieve zorg.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit Model</b>	Incrementele kosten per gewonnen levensjaar en de incrementele kosten per gewonnen QALY. Er wordt gebruik gemaakt van een model waarin een beslisboom analyse en een Markov proces wordt gebruikt om de kosten en effecten in kaart te brengen. Het model bestaat uit zes gezondheidstoestanden: initiële gezondheidstoestand na randomisatie, complete respons, partiële respons, stabiele ziekte, progressieve ziekte, dood voorafgaand aan progressie
<b>Tijdshorizon</b>	Levenslang
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	De incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden geschat op € 36.968 en de kosten per gewonnen QALY op € 45.729.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens in het uitkomstenonderzoek op basis waarvan de doelmatigheid middels een KEA en/of KUA wordt geanalyseerd én op basis waarvan een uitspraak over de doeltreffende toepassing van panitumumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	Patiënten met EGFR expressie gemetastaseerde colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is na het falen op behandeling met fluoropyrimidines, irinotecan en oxaliplatine zullen wellicht gevolgd worden middels een patiëntenregistratie. Onduidelijk is hoe de gegevens over de vergelijkende behandeling (beste ondersteunende zorg) zullen worden verzameld. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over: <ul style="list-style-type: none"><li>• Overlevingsduur</li></ul>

- Tijd tot progressie
- Tijd tot het overgaan op een andere behandeling in de behandelarm met 'beste ondersteunende zorg'
- Tijd tot het overgaan op een andere behandeling in de behandelarm met 'panitumumab'
- Kwaliteit van leven gemeten met de EuroQoL-5D in beide armen voor en na progressie
- Complicaties en bijwerkingen
- Duur en kwaliteit van leven van ernstige bijwerkingen (zowel voor als na progressie)
- Zorggebruik voor en na progressie en in geval van ernstige bijwerkingen

**Gegevensverzameling  
doelmatige toepassing**

Niet gedefinieerd

**Duur  
gegevensverzameling  
Randvoorwaarden en  
knelpunten**

Niet gedefinieerd.

Gedurende de dataverzameling moet er wellicht gecorrigeerd worden voor potentiële cross-over van de ene behandelarm naar de andere

**Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens  
Eindconclusie**

Niet gedefinieerd

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor panitumumab nog onvoldoende is uitgewerkt. Allereerst dient de doelmatigheidsindicatie nader te worden onderbouwd. De aanvrager dient aan te geven hoe zorgconsumptie is gemeten in de klinische fase III studie en hoe deze kosten worden gewaardeerd. Ook wordt onvoldoende rekening gehouden met de kosten van behandeling van eventuele bijwerkingen. Daarnaast ontbreekt de onderbouwing en bronvermelding voor de kosten van palliatieve zorg en de gebruikte overgangskansen in het model. Ten slotte dient de aanvrager uitgebreide gevoeligheidsanalyses uit te voeren om kritische parameters in het model te identificeren.

Daarnaast zijn er volgens de CFH een aantal belangrijke punten van aandacht voordat het uitkomstenonderzoek kan worden gestart:

- *Patiëntregistratie.* De aanvrager moet in meer detail uitwerken welke partij op welke locaties deel (gaat) nemen aan de patiëntenregistratie. Daarnaast dient aangegeven te worden wanneer gestart wordt met de gegevensverzameling.
- *Vergelijkende behandeling.* De aanvrager zal de dataverzameling van patiënten met beste ondersteunende zorg in meer detail moeten beschrijven. Het is met name van belang dat wordt beschreven in hoeverre deze patiënten met beste ondersteunende zorg vergelijkbaar zijn met de patiënten die behandeld worden met panitumumab.
- *Patiëntenpopulatie.* De in- en uitsluitcriteria voor opname in

- de patiëntenregistratie moeten duidelijk worden beschreven.
- *Dataverzameling*. De aanvrager moet specificeren op welke manier, bijvoorbeeld met behulp van een Case Report Form, de patiëntgegevens worden verzameld. Ook moet duidelijk worden gedefinieerd op welke tijdstippen gegevens worden verzameld

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van panitumumab (Vectibix®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van panitumumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor panitumumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van panitumumab in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

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

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

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

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager omschrijft geen literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van panitumumab.

De CFH heeft op 31 januari 2008 een literatuursearch in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met 'panitumumab' or 'Vectibix' and 'colorectal cancer' and 'cost' or 'quality of life' or 'utility'. Dit leverde één gerandomiseerde fase III studie op waarin panitumumab werd vergeleken met beste ondersteunende zorg<sup>4</sup>. Na acht weken werd een hogere ziektespecifieke kwaliteit van leven gevonden in de panitumumab behandelgroep dan in de controlegroep. Deze studie is reeds opgenomen in het dossier.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

### 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van panitumumab met best ondersteunende zorg bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in panitumumab met best ondersteunende zorg in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doelmatige toepassing van panitumumab met best ondersteunende zorg in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van panitumumab op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van panitumumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van panitumumab op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van panitumumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid en de relatie tussen de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt in een model en uitkomstenonderzoek.

## 4. Doelmatigheidsindicatie

### 4.1. Patiëntenpopulatie

In het model zijn twee hypothetische cohorten van patiënten met refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is opgenomen. Het ene cohort ontvangt panitumumab plus beste ondersteunende zorg, het andere cohort ontvangt alleen beste ondersteunende zorg. De patiëntkarakteristieken worden gelijk verondersteld aan de patiënten die in de fase III klinische trial (20020408: zie appendix C, blz. 74) zijn opgenomen. Het betreft patiënten van 18 jaar en ouder met een colorectaal adenocarcinoom met gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie na behandeling met fluoropyrimidines, irinotecan en oxaliplatine. Radiografische documentatie van de ziekteprogressie gedurende of binnen zes maanden na het meest recente behandelregime was noodzakelijk en het tijdsinterval tussen gedocumenteerde tumor progressie en deelname aan het onderzoek mocht niet langer zijn dan zes maanden. Daarnaast moesten patiënten een unidimensionaal te meten ziekte (= 20 mm); een ECOG status van 0 tot 2; een adequate hematologische, nier- en leverfunctie hebben.

## **4.2. Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is panitumumab plus beste ondersteunende zorg vergeleken met beste ondersteunende zorg voor patiënten met refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is.

## **4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

Primaire uitkomstmaten gebruikt in de doelmatigheidsindicatie zijn de effectparameters levensjaren en kwaliteit van leven zoals gevonden in de klinische fase III trial. De utiliteiten zijn gemeten middels de EuroQoL-5D.

Zorgconsumptie is gebaseerd op data uit de klinische fase III trial. Alleen de directe kosten binnen de gezondheidszorg worden opgenomen in het model, namelijk de kosten van panitumumab, ligdagen, poliklinische consulten en palliatieve zorg. Er wordt door de aanvrager niet beschreven hoe de zorgconsumptie in het onderzoek is gemeten. Daarnaast ontbreken gegevens over de kosten van behandeling van eventuele bijwerkingen en de kosten van controle (laboratorium, radiologie, etc.) Vervolgens wordt gebruik gemaakt van Nederlandse data om de kosten voor zorgconsumptie in euro's (basisjaar 2006) te berekenen. Waarschijnlijk wordt hier de Handleiding voor Kostenonderzoek bedoeld. Op basis van deze uitkomstmaten en de kosten kunnen de incrementele kosten per jaar gewonnen effect en de incrementele kosten per QALY berekend. Er is geen gebruik gemaakt van discontering aangezien de levensverwachting van deze populatie korter is dan een jaar.

## **4.4 Tijdshorizon**

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdsperiode genomen.

## **4.5 Model**

### Type model

Er wordt gebruik gemaakt van een model waarin een beslisboom analyse en een Markov proces wordt gebruikt om de kosten en effecten in kaart te brengen. Het model bestaat uit zes gezondheidstoestanden:

1. initiële gezondheidstoestand na randomisatie
2. complete respons
3. partiële respons
4. stabiele ziekte
5. progressieve ziekte
6. dood voorafgaand aan progressie

Een beslisboom analyse wordt gebruikt voor de overgang naar de verschillende gezondheidstoestanden. Vervolgens wordt de overgang van de beste respons tot progressieve ziekte dan wel dood gebaseerd op een Markov proces.

### Overgangskansen

De overgangskansen en de tijd tussen de overgang van de beste respons tot progressieve ziekte dan wel dood zijn afkomstig uit de fase III klinische studie. De aanvrager geeft aan dat deze kansen afkomstig zijn van Data on file. Deze zijn echter niet beschikbaar gesteld in het dossier.

### Modelaannames

Voor het model zijn de volgende aannames gedaan:

- patiënten stoppen met de behandeling met panitumumab op het moment van ziekte progressie.
- voor de overleving van patiënten in de behandelarm 'beste ondersteunende zorg' zijn overlevingsdata van patiënten die niet zijn overgestapt op panitumumab geëxtrapoleerd. De uitkomstmaten in het model levensjaren en kwaliteit van leven komen niet overeen met de klinische studie waarin progressievrije overleving een primaire uitkomstmaat was en totale overleving een secundaire uitkomstmaat. Patiënten die door randomisatie in de behandelgroep 'beste ondersteunende zorg' terecht kwamen hadden de mogelijkheid om bij radiografisch gedocumenteerde ziekteprogressie over te stappen op behandeling met 'panitumumab'. In totaal zijn 76% van de patiënten uit de behandelarm 'beste ondersteunende zorg' overgestapt naar behandeling met panitumumab. De tijd van randomisatie tot ziekteprogressie is gemodelleerd aan de hand van log-logistische verdeling en de tijd tussen randomisatie en dood aan de hand van de Weibull verdeling.
- Kosten van palliatieve zorg worden geschat op € 844 per maand (€ 30 per dag). Deze schatting wordt niet verder onderbouwd.

#### Gevoeligheidsanalysen

Er wordt door de aanvrager het voornemen van gevoeligheidsanalysen van geëxtrapoleerde overlevingsdata gerapporteerd.

Verschillende gevoeligheidsanalysen die gericht zijn op onzekere parameters en gedane aannames geven meer inzicht in kritische parameters die tijdens het uitkomstenonderzoek onderzocht zouden kunnen worden. Derhalve dienen deze analysen zeker uitgevoerd te worden.

#### **4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar**

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten voor panitumumab bij refractair gemetastaseerde colorectaal carcinoom zien: de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden geschat op € 36.968 en de kosten per gewonnen QALY op € 45.729.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager dient aan te geven hoe zorgconsumptie is gemeten in de klinische fase III studie en hoe deze kosten worden gewaardeerd. Ook wordt onvoldoende rekening gehouden met de kosten van behandeling van eventuele bijwerkingen. Daarnaast ontbreken de onderbouwing en bronvermelding voor de kosten van palliatieve zorg en de gebruikte overgangskansen in het model. Ten slotte dient de aanvrager uitgebreide gevoeligheidsanalysen uit te voeren om kritische parameters in het model te identificeren. Voor het beoordelen van de doelmatigheid van panitumumab na ten hoogste drie jaar dient de zo mogelijk aangepaste elektronische versie van het model beschikbaar gesteld te worden.

## **5. Uitkomstenonderzoek**

De aanvrager beschrijft dat het uitkomstenonderzoek zou kunnen plaatsvinden middels een patiëntenregistratie waarin patiënten met de indicatie colorectaal carcinoom worden opgenomen. In deze registratie worden dan tevens andere behandelopties meegenomen. De aanvrager geeft aan dat mogelijk aangesloten kan worden bij een huidige registratiestudie waarbij onder andere het instituut for Medical Technology Assessment (iMTA) is betrokken. Er wordt verder geen beschrijving van deze registratiestudie beschreven, welke ziekenhuizen deel zouden nemen en op welke termijn eventuele deelname aan de registratie mogelijk zou zijn. De aanvrager geeft aan dat vanwege de momenteel lopende pilot studies van het iMTA



gericht op de behandeling van patiënten met een stadium III en IV colorectaal carcinoom bekeken zal worden in hoeverre aansluiting kan worden gezocht bij deze onderzoeken.

### **5.1 Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie waarover de aanvrager uitspraken wil doen zijn patiënten met EGFR expressie gemetastaseerde colorectaal carcinoom die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is na het falen op behandeling met fluoropyrimidines, irinotecan en oxaliplatine.

Aangegeven wordt dat zo veel mogelijk alle patiënten met de bovenstaande indicatie die panitumumab ontvangen worden opgenomen in de studie en dat een vergelijkbaar aantal patiënten in de controlearm zal worden opgenomen. Welke in- en uitsluitcriteria worden gehanteerd en in welke ziekenhuizen deze patiënten worden behandeld wordt niet nader beschreven.

### **5.2 Vergelijkende behandeling**

De aanvrager geeft aan dat de vergelijkende behandeling bestaat uit beste ondersteunende zorg maar dat andere behandelopties ook zullen worden meegenomen. Data over de vergelijkende behandeling zal waarschijnlijk uit de patiëntenregistratie afkomstig zijn.

### **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek**

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- Overlevingsduur
- Tijd tot progressie
- Tijd tot het overgaan op een andere behandeling in de behandelarm met 'beste ondersteunende zorg'
- Tijd tot het overgaan op een andere behandeling in de behandelarm met 'panitumumab'
- Kwaliteit van leven gemeten met de EuroQoL-5D in beide armen voor en na progressie
- Complicaties en bijwerkingen
- Duur en kwaliteit van leven van ernstige bijwerkingen (zowel voor als na progressie)
- Zorggebruik voor en na progressie en in geval van ernstige bijwerkingen (medicijngebruik, toedieningskosten, poliklinische consulten en ligdagen en palliatieve zorg). De aanvrager geeft aan een kostprijsberekening te maken voor de ziekenhuiskosten.

Het is onduidelijk hoe deze gegevens worden verzameld, het is aannemelijk dat dit plaats vindt door middel van een case report form dat zal worden ingevuld gedurende de consulten. Tevens ontbreekt een beschrijving van de gegevensverzameling over het gebruik van panitumumab (dosering, datum) en patiëntenkarakteristieken. De CFH raadt voor de waardering van het zorggebruik aan om gebruik te maken van de Handleiding voor Kostenonderzoek.<sup>3</sup>

### **5.4 Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk**

De kosteneffectiviteitsratio's worden uitgedrukt in de incrementele kosten per gewonnen levensjaar, de incrementele kosten per QALY en de incrementele kosten per progressievrij levensjaar. Gevoeligheidsanalyses inclusief scenario analyses zullen worden uitgevoerd om de robuustheid van de resultaten weer te geven en om te onderzoeken welke parameters verder onderzocht dienen te worden om een meer betrouwbare uitkomst te krijgen. De CFH is van oordeel dat het doel van de gevoeligheidsanalyses om kritische parameters te identificeren tevens bereikt kan worden bij de doelmatigheidsindicatie. Deze

geïdentificeerde kritische parameters kunnen dan in het uitkomstenonderzoek onderzocht worden.

### **5.5 De doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk**

Het uitkomstenonderzoek kan worden gebruikt om een aantal belangrijke aspecten van de doeltreffende toepassing van panitumumab in de dagelijkse praktijk vast te leggen. De aanvrager vermeldt dit niet in het dossier.

Conclusie: Ondanks dat er twee pilotstudies zijn gestart is de CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek op een aantal belangrijke punten nader moet uitwerken:

- de aanvrager moet in meer detail uitwerken welke partij op welke locaties deel (gaat) nemen aan de patiëntregistratie;
- de aanvrager moet aangeven wanneer gestart wordt met de gegevensverzameling middels een patiëntregistratie;
- de aanvrager moet duidelijk aangeven op welke wijze de gegevens over de vergelijkende behandeling worden verzameld;
- de in- en uitsluitcriteria voor opname in de patiëntregistratie moeten duidelijk worden beschreven;
- de aanvrager moet specificeren op welke manier, bijvoorbeeld met behulp van een Case Report Form, de patiëntgegevens worden verzameld;
- de aanvrager moet duidelijk definiëren op welke tijdstippen gegevens worden verzameld.

## **6. Uitvoerbaarheid**

De aanvrager geeft geen informatie met betrekking tot de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op basis van de informatie in de vraagstelling doelmatigheidstoets niet te schatten is in hoeverre dit uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is.

## **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager benoemt één randvoorwaarde of knelpunt.

- Gedurende de dataverzameling moet er wellicht gecorrigeerd worden voor potentiële cross-over van de ene behandelarm naar de andere.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat er meerdere belangrijke knelpunten te identificeren zijn:

- de onduidelijkheid of en wanneer aangesloten zou kunnen worden bij een bestaande patiëntenregistratie.
- de onduidelijkheid of aan de eisen die de aanvrager stelt aan de eigen gegevensverzameling middels de betreffende patiëntenregistratie tegemoet kan worden gekomen.
- de vraag of er voldoende patiënten in de registratiestudie kan worden opgenomen.
- de onduidelijkheid omtrent de dataverzameling van de vergelijkende behandeling
- de kans dat niet alle benodigde data van de met panitumumab behandelde patiënten beschikbaar zijn omdat bijvoorbeeld patiënten aan het eind van de studieperiode starten.

De CFH is van oordeel dat de gegevensverzameling middels een patiëntregistratie in meer detail door de aanvrager zal moeten uitgewerkt.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat er momenteel twee pilot studies zijn gestart die zijn gericht op de behandeling van patiënten met een stadium III en IV colorectaal carcinoom. Voor zover de data uit deze studies relevant is zullen deze voor het uitkomstenonderzoek van panitumumab worden gebruikt.

## 9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor panitumumab nog onvoldoende is uitgewerkt. Allereerst dient de doelmatigheidsindicatie nader te worden onderbouwd. De aanvrager dient aan te geven hoe zorgconsumptie is gemeten in de klinische fase III studie en hoe deze kosten worden gewaardeerd. Ook wordt onvoldoende rekening gehouden met de kosten van behandeling van eventuele bijwerkingen. Daarnaast ontbreekt de onderbouwing en bronvermelding voor de kosten van palliatieve zorg en de gebruikte overgangskansen in het model. Tenslotte dient de aanvrager uitgebreide gevoeligheidsanalyses uit te voeren om kritische parameters in het model te identificeren.

Daarnaast zijn er volgens de CFH een aantal belangrijke punten van aandacht voordat het uitkomstenonderzoek kan worden gestart:

- *Patiëntregistratie.* De aanvrager moet in meer detail uitwerken welke partij op welke locaties deel (gaat) nemen aan de patiëntenregistratie. Daarnaast dient aangegeven te worden wanneer gestart wordt met de gegevensverzameling.
- *Vergelijkende behandeling.* De aanvrager zal de dataverzameling van patiënten met beste ondersteunende zorg in meer detail moeten beschrijven. Het is met name van belang dat wordt beschreven in hoeverre deze patiënten met beste ondersteunende zorg vergelijkbaar zijn met de patiënten die behandeld worden met panitumumab.
- *Patiëntenpopulatie.* De in- en uitsluitcriteria voor opname in de patiëntregistratie moeten duidelijk worden beschreven.
- *Dataverzameling.* De aanvrager moet specificeren op welke manier, bijvoorbeeld met behulp van een Case Report Form, de patiëntgegevens worden verzameld. Ook moet duidelijk worden gedefinieerd op welke tijdstippen gegevens worden verzameld

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager de uitwerking van het onderzoek pas kan starten indien deze punten van aandacht worden meegenomen.

## 10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
4. Sienna S, Peeters M, van Cutsem G, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *British journal of Cancer* 2007; 97(11): 1469-1474