

Nederlandse Zorgautoriteit
Mw. drs. C.C. van Beek, voorzitter a.i.
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
		7 oktober 2009
Ons kenmerk	Behandeld door	Doorkiesnummer
PAK/29105908	M. van der Graaff	(020) 797 8892

Onderwerp
Cetuximab (Erbix[®]) bij 2e en 3e lijnsbehandeling gemetastaseerde colorectale kanker

Geachte mevrouw Van Beek,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake cetuximab (Erbix[®]) afgerond. De aanvraag in het kader van de beleidsregel "Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen" was verwoord in een brief van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), gedateerd 26 maart 2009. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van cetuximab (Erbix[®]) voor gemetastaseerde colorectale kanker. Deze rapporten zijn bijgevoegd.

Cetuximab wordt ingezet in verschillende behandelingenstadia van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen. De huidige aanvraag betreft inzet in de tweede en derde lijn.

Bij tweedelijnsbehandeling heeft cetuximab een therapeutische minderwaarde ten opzichte van irinotecan of oxaliplatine bevattende behandelingen.

Bij derdelijnsbehandeling heeft cetuximab een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van panitumumab. Voor derdelijnsbehandeling voldoet cetuximab aan het kostencriterium en komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel 'dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'. Voor derdelijnsbehandeling is de vraagstelling doelmatigheidstoets onvoldoende uitgewerkt.

Cetuximab en panitumumab mogen alleen worden gebruikt bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen. Vastgesteld is dat het behandelresultaat niet beïnvloed wordt door de dichtheid van Epidermale Groeifactor Receptoren (EGFR). Het bepalen van de EGFR-status voorafgaand aan behandeling met cetuximab kan daarom achterwege blijven.

2/PAK/29105908

Voor de volledigheid wijzen wij u er op dat de CFH aan panitumumab en cetuximab gelijke waarde heeft toegekend. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat de NZa voor de derdelijnsbehandeling van colorectaalcarcinoom de substitutie bepaling van toepassing verklaart.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie tweede- en derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel cetuximab (Erbix®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is cetuximab als tweedelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker vergeleken met chemotherapie bestaande uit een fluoropyrimidine in combinatie met irinotecan of oxaliplatine. In de derde lijn is cetuximab, toegepast als monotherapie naast best mogelijke ondersteunende zorg (best supportieve care [BSC]), vergeleken met panitumumab. Cetuximab en panitumumab mogen alleen worden gebruikt bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen. Van EGFR-blokkerende monoklonale antilichamen is vastgesteld dat het behandelresultaat niet beïnvloed wordt door de dichtheid van EGFR. Het bepalen van de EGFR-status voorafgaand aan een behandeling met deze middelen wordt daarom achterwege gelaten.

Tweede lijn. Bij eerder met oxaliplatine behandelde patiënten zijn er onvoldoende gegevens om het effect van cetuximab in combinatie met irinotecan te vergelijken met dat van irinotecan bevattende behandelingen. Hoewel het toevoegen van cetuximab aan irinotecan bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen ten opzichte van een behandeling met alleen irinotecan resulteerde in enige verbetering van de progressievrije overleving (PFS [95% BI] 4,0 [2,8-5,4] v.s. 2,8 [2,4-3,3] maanden) was deze toename niet significant. Ongeacht de KRAS-status was er geen significant verschil in de duur van de algehele overleving.

Derde lijn. Bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen zijn de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab en panitumumab vergelijkbaar. Het verschil in progressievrije overleving met cetuximab (plus BSC) ten opzichte van alleen BSC bedroeg 1,8 maanden, met panitumumab (plus BSC) 1,2 maand (5 weken). De overlevingswinst met cetuximab ten opzichte van BSC bedroeg 4,7 maanden (9,5 v.s. 4,8 maanden, hazard ratio 0,55, 95%BI 0,41-0,74).

Acné-achtige huidreacties treden ongeveer even vaak op bij gebruik van cetuximab en panitumumab en deze zijn ongeveer even vaak (ca. 15%) ernstig. De ernst van de huidreacties is in enige mate gecorreleerd met de werkzaamheid. Ook treden infusiegerelateerde overgevoelighedsreacties even vaak op bij cetuximab als panitumumab. De toevoeging van cetuximab aan combinatiechemotherapie leidt in beperkte mate tot een toename of verergering van de vaak ernstige, door de chemotherapie teweeggebrachte bijwerkingen. De toepassing van cetuximab wordt in gelijke mate als die van panitumumab beperkt door de ernst van de huid- en overgevoelighedsreacties.

Eindconclusie therapeutische waarde

Als tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen heeft cetuximab in combinatie met irinotecan, op basis van gebrek aan goede onderzoeksgegevens, een therapeutische minderwaarde ten opzichte van irinotecan of oxaliplatine bevattende behandelingen. Bij toepassing in de derde lijn heeft cetuximab op basis van indirecte vergelijking een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van panitumumab.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Cetuximab (Erbix®)
Samenstelling	Cetuximab (2 mg/ml) oplossing voor infusie, injectieflacon 50 ml; Cetuximab (5 mg/ml) oplossing voor infusie, injectieflacons van 10 ml, 20 ml, 50 ml en 100 ml.
Geregistreerde indicatie	Cetuximab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen: - in combinatie met chemotherapie (2008), - als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van

	oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen (2004).
Dosering	Cetuximab wordt éénmaal per week toegediend. De startdosis is 400 mg/m ² lichaamsoppervlak, alle volgende wekelijkse doseringen elk 250 mg/m ² .
Werkingsmechanisme	Cetuximab is een genetisch geconstrueerd, chimerisch murien/humaan monoklonaal IgG1 antilichaam met een hoge affiniteit voor de EGFR. Door competitieve blokkade van de EGFR vermindert de activiteit van endogene liganden. EGFR-gemedieerde signaaloverdracht speelt een rol bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering. Bij een mutatie in het KRAS-gen is stimulatie via de EGFR niet langer nodig voor activering van de signaaltransductieroutes.
Bijzonderheden	<p>1. Beoordeeld wordt opname in stoffenlijst behorende bij de NZa beleidsregel 'dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'. Panitumumab is in de Beleidsregel opgenomen voor de indicatie derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten een niet-gemuteerd KRAS-gen¹.</p> <p>2. Cetuximab is eveneens geregistreerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied: - in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte (2006), - in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte (2008).</p> <p>3. Voor de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker is cetuximab opgenomen in de Beleidregel 'dure intramurale geneesmiddelen'. De aanvraag tot opname voor de recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte is in beoordeling.</p>

Cetuximab in combinatie met irinotecan is in 2007 voor bovengenoemde indicatie maar destijds ongeacht de KRAS-status, beoordeeld. De uitkomst was 'geen therapeutische meerwaarde'.² Voor uitgebreide informatie omtrent dit geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas (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.³ 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 te overlijden. Door de groei van bevolking en de toenemende vergrijzing neemt het aantal nieuwe ziektegevallen jaarlijks toe.³⁻⁵

Cetuximab is een Epidermale GroeiFactor Receptor (EGFR) blokkerend monoklonaal antilichaam (tabel pagina 1-2). De toepassing van cetuximab is op grond van het werkingsmechanisme beperkt tot patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen (Kirsten Rat Sarcoma-2 viraal oncogene homolog) wat voorkomt bij ca. 55-60% van de populatie.⁶⁻⁸

Adjuvante chemotherapie bij de behandeling van colorectale kanker bestaat uit een fluoropyrimidine (intraveneus: 5-fluorouracil [5-FU]; oraal: capecitabine of tegafur [UFT] in combinatie met oxaliplatine).^{4,5} 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 met toepassing van levensverlengende chemotherapie al of niet in combinatie met radiotherapie.⁵

In het laatste decennium is de behandeling in stadium IV sterk veranderd, van toediening van 5-FU als éénmalige bolus naar de effectievere en minder toxische één- of tweedaagse infuusbehandeling in combinatie met irinotecan (FOLFIRI) en oxaliplatine (FOLFOX).^{4,5,9} De introductie van deze behandelingen in de eerste lijn vormde de basis voor de naar verhouding grote toename van de mediane progressievrije overlevingsduur van 6-7 tot 10-11 maanden; ook nam de algehele overlevingsduur toe van één tot twee jaar.^{4,5,9} Daarnaast zijn orale fluoropyrimidines als capecitabine en tegafur beschikbaar gekomen.^{9,10} Vanwege de betere toepasbaarheid, de geringere toxiciteit en de met 5-FU vergelijkbare effectiviteit wordt tegenwoordig capecitabine in combinatie met oxaliplatine (CAPOX) vaak in plaats van FOLFOX en FOLFIRI toegepast.¹¹⁻¹³

Door combinatie van 5-FU of 5-FU/irinotecan (IFL) met bevacizumab (een monoklonaal antilichaam gericht tegen de 'Vascular Endothelial Growth factor' [VEGF]) nam de mediane overlevingsduur in de eerste lijn van 12 tot 20-24 maanden toe.¹⁴ Het gebruik van bevacizumab na afsluiting van de chemotherapie wordt doorgaans voortgezet totdat progressie optreedt. Bevacizumab in combinatie met CAPOX, FOLFIRI en FOLFOX leek aanvankelijk effectiever dan de behandeling zonder bevacizumab. In een recent fase III onderzoek bleek het verschil tussen de behandeling met en zonder bevacizumab (CAPOX of FOLFOX) echter bescheiden te zijn¹⁵. Patiënten met een goede algehele lichamelijke conditie worden nu meestal als eerste behandeld met bevacizumab in combinatie met CAPOX, FOLFOX of FOLFIRI.^{4,5,9} CAPOX is vaak de eerste keus. Patiënten die de vaak ernstige bijwerkingen van intensieve combinatiechemotherapie niet kunnen verdragen worden vaak behandeld met bevacizumab in combinatie met alleen capecitabine of fluorouracil.^{4,5}

Tweede lijn

Bij een onvoldoende behandelresultaat of wanneer de toegepaste combinatiebehandeling niet wordt verdragen, wordt meestal overgegaan op een andere combinatie of behandeling (bijv. van CAPOX/FOLFOX in de eerste lijn naar FOLFIRI in de tweede lijn).^{4,5,9,16} Daarbij wordt het gebruik van bevacizumab gestaakt. De keuze van deze tweedelijnsbehandeling wordt vooral bepaald door de algehele lichamelijke conditie, de eerdere chemotherapie en de bijwerkingen daarvan, de comorbiditeit en de leeftijd van de patiënt.^{4,5} De toepassing van cetuximab is beperkt tot patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen.

Derde lijn

Bij een onvoldoende effect van de tweedelijnsbehandeling of als deze niet kan worden verdragen kunnen patiënten in de derdelijn nog met panitumumab worden behandeld.^{4,6} De effectiviteit en de toepassing van deze behandeling is echter beperkt tot patiënten met een niet-gemuteerd ('wild-type') KRAS-gen. Voor patiënten met een gemuteerd KRAS-gen is er geen andere behandeling dan de best mogelijke ondersteunende zorg (best supportive care [BSC]).^{1,4,5} Van derdelijnsbehandeling met cetuximab, in combinatie met irinotecan, kon geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld. Deze evaluatie is echter uitgevoerd toen de betekenis van KRAS-mutaties voor de werkzaamheid nog onduidelijk was.²

Van EGFR-blokkerende monoklonale antilichamen is inmiddels vastgesteld dat het behandelresultaat niet beïnvloed wordt door de dichtheid van EGFR. Het bepalen van de EGFR-status voorafgaand aan een behandeling met deze middelen wordt daarom achterwege gelaten¹⁻⁸.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Tweede lijn

In de tweede lijn bestaat de gebruikelijke behandeling uit een combinatie- of monotherapie die verschilt van de eerstelijnsbehandeling (bijv. FOLFIRI na CAPOX of FOLFOX in de eerste lijn).^{4,5,9,17} In de tweede lijn wordt bevacizumab niet meer toegepast. Cetuximab in combinatie met chemotherapie (bijv. irinotecan, FOLFIRI of FOLFOX) dient te worden vergeleken met deze chemotherapie alleen.

Derde lijn

Bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen dient cetuximab te worden vergeleken met panitumumab¹. Aangezien sommige patiënten met alleen BSC worden behandeld is de vergelijking tussen cetuximab en BSC ook relevant.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van de 1B-tekst⁷, het EPAR⁸ en van publicaties in peer-reviewed tijdschriften. Op 1 juni 2009 is de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): cetuximab, Erbitux, colorectal carcinoma, KRAS, bevacizumab, capecitabine, CAPOX, cetuximab, first line, fluoropyrimidine, fluorouracil, FOLFIRI, FOLFOX, irinotecan, metastatic colorectal cancer, oxaliplatin, second line, XELOX. Dit leverde twee aanvullende referenties op.^{17,18}

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cetuximab in combinatie met chemotherapie 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).¹⁹ Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en partiële respons (ORR: CR + PR). De mediane overleving is de primaire effectiviteitsparameter.²⁰ Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, worden als maat voor het behoud van de werkzaamheid ook minder definitieve parameters als de mediane ziektevrije overleving of progressievrije overleving gebruikt.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Tweede lijn

*Sobrero et al 2007 (EPIC)*²¹

Bij 1.298 eerder met een fluoropyrimidine (5-FU, capecitabine of tegafur) en oxaliplatine behandelde patiënten met ziekteprogressie of intolerantie voor eerdere chemotherapie is het effect van cetuximab (standaarddosering) plus irinotecan (300-350 mg/m², IV; 1x per 3 weken na cetuximab) vergeleken met alleen irinotecan in een gepubliceerd gerandomiseerd, ongeblindeerd fase III onderzoek dat onderdeel is van de registratie (EPIC; CA225006).^{8,22} De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Het primaire onderzoekseindpunt was de algehele overleving (vanaf randomisatie). Secundaire eindpunten waren onder meer het responspercentage, de progressievrije overleving en de kwaliteit van leven. Deelnemers waren gestratificeerd naar Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS). De status van het KRAS-gen was niet vooraf opgenomen in de studieopzet. Vrijwel alle patiënten (mediane leeftijd 61/62 jr, 40% ≥ 65jr) hadden een nog goede conditie (ECOG PS 0-1: > 90%) en EGFR-expressie. De mediane duur van de behandeling met cetuximab/irinotecan was 14/13 weken, die van irinotecan 10 weken. De mediane vervolgduur is niet bekend. Bij progressie werd 47% van de met irinotecan behandelde patiënten alsnog met cetuximab behandeld, van wie ongeveer 85% in combinatie met irinotecan.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van de combinatie cetuximab/irinotecan als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een onderverdeling de mutatiestatus van het KRAS-gen^{8,21}

Onderzoeksparemet er	Alle patiënten		KRAS niet -gemuteerd		KRAS gemuteerd	
	Cetuximab + irinotecan	irinotecan	Cetuximab + irinotecan	irinotecan	Cetuximab + irinotecan	Irinotecan
Aantal patiënten (ITT)	648	650	97	95	49	59
Responspercentage (ORR: CR + PR)	16	4	10	7	12	5
	P = 0,0001		P = 0,61		P = 0,29	
Stabiele ziekte (%) (SD)	45	42	51	46	43	44
Progressievrije overleving: mediane duur PFS (maanden - 95% BI)	4,0 (3,2 - 4,1)	2,6 (2,1 - 2,7)	4,0 (2,8 - 5,4)	2,8 (2,4 - 3,3)	2,6 (1,5 - 3,6)	2,7 (1,5 - 2,8)
Hazard ratio PFS (95% BI)	0,69 (0,62 - 0,78)		0,77 (0,57 - 1,04)		1,00 (0,67 - 1,49)	
Algehele overleving: mediane duur OS ¹ (maanden - 95% BI)	10,7 (9,6 - 11,3)	10,0 (9,1 - 11,3)	10,9 (7,8 - 13,2)	11,6 (9,5 - 18,6)	8,4 (6,1 - 11,0)	10,7 (8,4 - 14,0)
Hazard ratio OS (95% BI)	0,98 (0,85 - 1,11)		1,29 (0,89 - 1,85)		1,28 (0,81 - 2,01)	

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. ITT: intention to treat. PFS: progression-free-survival. KRAS: Kirsten Rat Sarcoma-2 viraal oncogen.

Cetuximab/irinotecan was werkzaam dan irinotecan (tabel 1). Van 300 patiënten (23%) kon de status van het KRAS-gen worden vastgesteld.⁸ Mutaties kwamen bij ongeveer 35% van deze patiënten voor. Het behandelresultaat voor de progressievrije overleving was voor deze beperkte groep kwam overeen met dat voor de gehele patiëntengroep (KRAS-evalueerbare groep: hazard ratio [95%BI] 0,838 [0,659-1,065], totale groep: 0,692 [0,617-0,776]).⁸ Bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen resulteerde het toevoegen van cetuximab aan irinotecan in enige verbetering van de progressievrije overleving (tabel 1). Bij patiënten met een gemuteerd KRAS-gen was er geen verschil tussen de progressievrije overlevingsduur in de beide behandelgroepen. Ongeacht de KRAS-status was er geen significant verschil in de duur van de algehele overleving.^{8,21}

Derde lijn

Karapetis et al 2008²²

Het onderzoek van Karapetis et al is een heranalyse naar KRAS-status van een fase III onderzoek (NCT00079066) bij 572 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die refractair waren op eerdere chemotherapie.²³ Er was gerandomiseerd naar monotherapie met cetuximab in combinatie met BSC of naar alleen BSC.^{23,24} De patiënten waren niet eerder behandeld met geneesmiddelen gericht tegen de EGFR. Hun conditie was redelijk tot goed (ECOG PS 0-2). De primaire uitkomstmaat was algehele overleving, secundaire uitkomstmaten waren progressievrije overleving en behandelrespons. Bij 394 (69%) van de 572 patiënten kon de KRAS-status worden bepaald. Mutaties werden gevonden in 164 (41,6%) van deze 394 patiënten (40,9% in de cetuximab groep en 42,3% in de groep met BSC). Bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen was de mediane overleving langer in de cetuximab-groep dan in de BSC-groep (9,5 vs. 4,8 maanden, hazard ratio 0,55, 95%BI 0,41-0,74, p<0,001). Ook was de mediane progressievrije overleving significant langer (3,7 vs. 1,9 maanden, p<0,001). In dit onderzoek vond géén cross-over plaats. Overlevingsgegevens zijn opgegeven voor 366 (93%) van de 394 patiënten met bekende KRAS-status.

Amado et al 2008²⁴

Het oorspronkelijke ongeblindeerde gerandomiseerde fase III onderzoek van Van Cutsem et al is in detail besproken in het farmacotherapeutisch rapport over panitumumab.¹ In dit onderzoek, waarover in vier artikelen is gepubliceerd, werden 463 patiënten gerandomiseerd naar panitumumab plus BSC of alleen BSC.²⁵⁻²⁸ De primaire uitkomstmaat was progressievrije overleving. Secundaire uitkomstmaten waren (gehele of gedeeltelijke) behandelrespons en algehele overleving. Bij ziekteprogressie werd cross-over van de BSC-groep naar de groep met panitumumab plus BSC toegestaan. Binnen de groep met een niet-gemuteerd KRAS-gen had, in de panitumumab-arm, 17% (95%BI 11%-25%) een (gedeeltelijke) behandelrespons en 34% stabiele ziekte, ten opzichte van 0% behandelrespons en 12% stabiele ziekte in de standaardbehandeling-arm. Cross-over vond plaats bij 167 patiënten, van wie 90% het niet-gemuteerde KRAS-gen hadden. De overleving in deze cross-overgroep was langer vergeleken met die in de groep met BSC die niet overstapte (6,8 vs. 1,9 maanden).

Tabel 2. Uitkomsten van fase III onderzoek naar derdelijnsbehandeling met cetuximab of panitumumab ten opzichte van best mogelijke ondersteunende zorg bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom en niet-gemuteerd KRAS-gen.

Onderzoeksparemeter	Karapetis 2008 ²³		Amado 2008 ²⁵	
	Cetuximab	BSC	Panitumumab+BSC	BSC
ITT (n)	287	285	231	232
KRAS bepaald (n)	198	196	208	219
niet-gemuteerd KRAS (n)	110	105	124	119
Responspercentage niet-gemuteerd KRAS	12,8	0	17	0 ^{xxx}
HR (95% BI), p	NG		NG	
Algehele overleving niet-gemuteerd KRAS (maanden)	9,5	4,8	8,1	7,6
HR (95%BI), p	0,55 (0,41-0,74), <0,001		0,99 (0,75-1,29), NR	
Progressievrije overleving niet-gemuteerd KRAS (maanden)	3,7	1,9	2,9*	1,7**
HR (95%BI), p	0,40 (0,30-0,54), <0,001		0,45 (0,34-0,59), <0,0001	

Gegevens zijn medianen tenzij anders vermeld. BSC: Best supportive care (best mogelijke ondersteunende zorg) HR (95%BI): hazard ratio, 95% betrouwbaarheidsinterval. niet-gemuteerd KRAS: groep met niet-gemuteerd KRAS-gen (*Kirsten rat sarcoma-2 viraal oncogen*). NG: niet gerapporteerd * 12,3 weken ** 7,3 weken *** in de cross-over groep met niet-gemuteerd KRAS-gen: 22%

Discussie:

Tweede lijn

Over de plaats van cetuximab in de tweedelijnsbehandeling zijn uitermate weinig gegevens bekend. De patiënten in het EPIC onderzoek waren niet voorbehandeld met o.a. bevacizumab, zoals in Nederland gebruikelijk, waardoor dit onderzoek minder relevant is. Ook is er uit dit onderzoek geen totale overlevingsduur bekend, waardoor het niet met eerdere resultaten kan worden vergeleken.²¹ De subgroep waarin de KRAS-status is bepaald, en voor wie de behandeling is geregistreerd, vormt een klein en mogelijk niet-representatief deel van de onderzochte populatie (n=300, 23%). Een mogelijke aanwijzing hiervoor is dat de progressievrije overleving, bij patiënten die niet behandeld waren met cetuximab, nagenoeg niet beïnvloed werd door de KRAS-status, terwijl de progressievrije overleving bij patiënten die behandeld waren met cetuximab groep zonder mutaties in het KRAS-gen vrijwel gelijk was aan die in de totale groep. Dit is gezien de rol van KRAS in de signaaloverdracht van EGFR en het werkingsmechanisme van cetuximab een onverwachte uitkomst, die wijst op mogelijke selectiebias. Het extrapoleren van de bevindingen is daardoor vrijwel onmogelijk. Door kleine aantallen waren de resultaten ook niet significant.

In het EPIC onderzoek was de duur van de progressievrije overleving bij met cetuximab/irinotecan behandelde patiënten zonder KRAS mutatie vergelijkbaar met die met o.a. FOLFIRI in de tweede lijn.²⁸

Cetuximab/irinotecan zou een alternatief voor een tweedelijnsbehandeling met FOLFIRI (na CAPOX of FOLFOX) of met alleen irinotecan kunnen zijn.^{9,17,29} Resultaten van de toepassing van FOLFIRI of irinotecan in de tweede lijn na een voorgaande behandeling met een oxaliplatine-bevattende behandeling zijn niet beschikbaar. Met uitzondering van een onderzoek door Tournigand et al 1984¹⁶, waarin de resultaten van de in de eerste en tweede lijn toegepaste behandelingen afzonderlijk werden geëvalueerd, zijn van andere onderzoeken waarin FOLFOX als eerstelijnsbehandeling werd toegepast geen specifieke gegevens over de behandeling in de tweede lijn beschikbaar. Mede door de uitkomsten van het onderzoek van Tournigand et al werd duidelijk dat door de opeenvolgende toepassing van twee combinatiebehandelingen de mediane overlevingsduur in aanzienlijke mate kon worden verlengd.^{9,16,29,30}

Derde lijn

Alleen bij patiënten zonder mutaties in het KRAS-gen verlengt behandeling met cetuximab/BSC of met panitumumab/BSC de mediane overlevingsduur significant ten opzichte van alleen BSC. Voor deze patiëntengroep is het verschil in progressievrije overleving met cetuximab/BSC ten opzichte van alleen BSC vergelijkbaar: cetuximab: 1,8 maanden; panitumumab 1,2 maand (5 weken). Het responspercentage ligt hierbij rond de 15%. De behandeling met cetuximab/BSC resulteerde in een mediane overlevingsduur van 9,5 maanden, voor de behandeling met panitumumab/BSC bedroeg de mediane overlevingsduur 8,1 maanden.

In een indirecte vergelijking lijkt de winst van de totale overleving met cetuximab/BSC ten opzichte van alleen BSC groter te zijn dan met panitumumab/BSC (4,7 v.s. 0,5 maand). Dit wordt mogelijk verklaard door de naar verhouding lange algehele overleving bij alleen BSC in het onderzoek van Amado et al vergeleken met die bij Karapetis et al (7,6 v.s. 4,8 maanden). Dit is opvallend aangezien zowel cetuximab als panitumumab als monotherapie werd gegeven bij patiënten die eerder refractair waren op chemotherapie. Wel voldeed in het onderzoek van Amado et al 55% van de geregistreerde patiënten niet aan de inclusiecriteria, met name vanwege laboratoriumafwijkingen. Het is mogelijk dat daardoor een populatie met een relatief gunstige prognose is geselecteerd voor randomisatie. Ook was de overleving in de BSC groep relatief lang doordat 167 patiënten (van wie 90 zonder mutaties in het KRAS-gen) bij progressie konden overstappen naar de behandeling met panitumumab. De overleving in deze cross-over-groep was langer vergeleken met die in de groep met BSC die dit niet deed (6,8 v.s. 1,9 maanden).²⁴ De vroege overstap (medianetijd tot cross-over: 7,1 weken) lijkt ook het verschil in overleving tussen beide groepen te kunnen verklaren.^{1,24}

Conclusie

Tweede lijn

Ingeval van eerder met oxaliplatine behandelde patiënten zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde van de alleen bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen toepasbare combinatie cetuximab/irinotecan te kunnen vaststellen in vergelijking met andere irinotecan bevattende behandelingen, in het bijzonder FOLFIRI. Cetuximab heeft bij deze patiëntengroep daardoor een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke tweedelijns combinatiechemotherapie.

Derde lijn

De werkzaamheid en effectiviteit van derdelijnsbehandeling met cetuximab voor patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen is met name voor de progressieve overleving vergelijkbaar met die met panitumumab. Er bestaat een therapeutische gelijke waarde.

4.b. Bijwerkingen

In de 1B tekst⁷ en het EPAR⁸ worden bijwerkingen gerapporteerd van fase II onderzoek plus twee ondersteunende onderzoeken (IMCL CP02-9923 en IMCL CP02-0141) bij in totaal 350 patiënten die behandeld waren met cetuximab en irinotecan en 172 met cetuximab als monotherapie. Bijwerkingen, die vermoedelijk gerelateerd waren aan cetuximab, zijn waargenomen bij 96,9% van de gebruikers van cetuximab als combinatietherapie (97,7% als monotherapie). Ernstige (graad 3-4) bijwerkingen traden op bij 71,7% patiënten met cetuximab in combinatietherapie en in 52,9% met cetuximab als monotherapie.

Huidafwijkingen zijn kenmerkende bijwerkingen van EGFR-remmende middelen. Bij de behandeling met cetuximab traden huidreacties zeer frequent op (> 80%), met name acneïforme erupties en/of, minder frequent, pruritus, droge huid, desquamatie, hypertrichosis of nagelaandoeningen (bv. paronychia). In ernstige gevallen strekte de acné-achtige uitslag zich uit tot meer dan 50% van het lichaamsoppervlak. Ongeveer 15-20% van de huidreacties was ernstig, waaronder enkele gevallen van huidnecrose. Huidreacties traden vooral op tijdens de eerste 3 weken van de behandeling en waren meestal reversibel. Door de reacties kunnen patiënten vatbaar zijn voor superinfecties van de huid. De respons en de algehele overleving van de behandeling zijn gecorreleerd aan de ernst van de huiduitslag.^{23,31} Voor panitumumab zijn in vergelijkbare frequentie (>90%) dezelfde huidreacties gevonden, die eveneens in ongeveer 15% van de met panitumumab behandelde patiënten ernstig waren. Bij ongeveer 10% van de met panitumumab behandelde patiënten ontstonden inwendige reacties als slijmvliesontsteking in de mond/keelholte of de maag. Zeer ernstige reacties waardoor patiënten niet langer met panitumumab kunnen worden behandeld deden zich echter weinig voor (2%).

Reversibele hypomagnesiëmie trad zeer vaak ($\geq 1/10$) op bij gebruik van cetuximab. Hypocalciëmie kan optreden bij behandeling met cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie. Van alle met panitumumab behandelde patiënten met colorectale kanker bij wie tevens hypomagnesiëmie en hypokaliëmie bij bloedonderzoek was gevonden, leidde de hypomagnesiëmie bij ongeveer 4% tot ernstige complicaties.^{1,6}

Na toediening van cetuximab traden infusiegerelateerde reacties met lichte tot matige symptomen zeer vaak ($\geq 1/10$) en met ernstige symptomen vaak ($\geq 1/100$) op. In een geïntegreerde database met 1.230 gebruikers van cetuximab zijn 65 patiënten met in totaal 70 overgevoeligheidsreacties gevonden, die bij 32 patiënten (2,6%) ernstig waren.⁸ Ernstige infusiereacties, in zeldzame gevallen met dodelijke afloop, traden meestal binnen 1 uur na de eerste infusie op, met als symptomen onder andere snel opkomende obstructie van de luchtwegen, urticaria en hypotensie. In diverse onderzoeken ervoeren 3-4% van de gebruikers van panitumumab infusiegerelateerde reacties. Minder dan 1% was ernstig (graad 3-4).⁶

Benauwdheid trad op bij circa 25% van de gebruikers van cetuximab, met name bij ouderen, bij bestaande pulmonale aandoeningen en een verminderd algemeen functioneren. Er is een geval beschrijving van pulmonale toxiciteit naar aanleiding van gebruik van cetuximab in combinatie met irinotecan bij gemetastaseerde colorectale kanker.¹⁷ Een soms ernstige diarree (10%) of verstopping (10%) waren de meest voorkomende systemische bijwerkingen van panitumumab. Met panitumumab behandelde patiënten hadden ook vaak (5-10%) last van vermoeidheid, misselijkheid, braken, hoesten, kortademigheid, buikpijn en oedeemvorming.^{1,6}

De ontwikkeling van humane anti-chimerische antilichamen is een klasse-effect van monoklonale chimerische antilichamen. Meetbare titers van deze antilichamen werden vastgesteld in 3,4% van de onderzochte patiënten.⁷ Het verschijnen van deze antilichamen was niet gecorreleerd met het optreden van overgevoeligheidsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab. Bij <1% van de gebruikers van panitumumab trad vorming van antilichamen op. Dit had geen invloed op de behandeling en ziekte.

In een onderzoek naar eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker leidden bijwerkingen van cetuximab plus FOLFOX tot het staken van respectievelijk behandeling met cetuximab (23%), chemotherapie (30%) en beide (9%). Voor alleen chemotherapie bedroeg het uitvalspercentage 25%.³² In een onderzoek waarin cetuximab met CAPOX werd gecombineerd bleek een dosisverlaging van capecitabine van 2.000 tot 1.700 mg/m²/dag noodzakelijk te zijn om het aantal uitvallers wegens bijwerkingen (in het bijzonder ernstige diarree) te beperken.²¹ In het tweedelijns EPIC onderzoek bedroeg de uitval als gevolg van bijwerkingen met cetuximab plus irinotecan en alleen irinotecan respectievelijk 6,5 en 4,8%.^{8,24}

Gezien het werkingsmechanisme is voorzichtigheid met anti-EGFR antilichamen geboden bij patiënten met inflammatoire aandoeningen en met chirurgische of chronische wonden.⁸ De ernst van de bijwerkingen met gebruik van cetuximab is in het algemeen geringer dan met gebruik van irinotecan. Behandeling met cetuximab gaat gepaard met een toename van het aantal gevallen van neutropenie, wanneer tevens myelotoxische chemotherapie wordt gegeven.⁷

Conclusie: chemotherapie met een fluoropyrimidine in combinatie met irinotecan (FOLFIRI) of oxaliplatine (CAPOX/FOLFOX) veroorzaakt bij veel patiënten vaak ernstige bijwerkingen. Combinatie van deze behandelingen met cetuximab leidt in beperkte mate tot meer of ernstiger bijwerkingen, in het bijzonder diarree wanneer met irinotecan wordt gecombineerd. Frequent door cetuximab veroorzaakte bijwerkingen zijn het ontstaan van een acné-achtige huiduitslag, verstoringen van de elektrolytenbalans en infusiegerelateerde bijwerkingen. Deze bijwerkingen komen ook voor bij panitumumab. Hoewel bij de meeste patiënten huidreacties ontstaan zijn deze bij 15-20% van patiënten ernstig. Ernstige of zeer ernstige infusiegerelateerde reacties in relatie tot cetuximab ontstaan bij ongeveer 2% van de patiënten, en in relatie tot panitumumab minder frequent. Zowel voor cetuximab als voor panitumumab is er nog weinig bekend over bijwerkingen bij langere duur van behandeling.

4.c. Kwaliteit van leven

Tweede lijn

Kwaliteit van leven is onderzocht met behulp van EORTC-C30 vragenlijst in de totale studiepopulatie, onafhankelijk van de mutatiestatus van het KRAS-gen. In vergelijking met irinotecan leidde de tweedelijnsbehandeling met cetuximab en irinotecan tot een betere score op 10 van de 15 domeinen van de EORTC-QLC C-30 vragenlijst.²¹

Derde lijn

In het onderzoek van Karapetis et al naar monotherapie met cetuximab in combinatie met de standaardbehandeling in vergelijking met alleen de standaardbehandeling werd kwaliteit van leven

vastgesteld met de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire (QLQ-C30).²⁵ De kwaliteit van leven na acht weken was verbeterd in de cetuximab-groep, maar verslechterd in de best mogelijke ondersteunende zorg-groep (gemiddelde scoreverandering +3,2 v.s. -7,77 punten, verschil 10,9, 95% BI 4,2-17,6).

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 4, 8, 12 en 16 weken behandeling 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 met alleen BSC (n=184).¹

Conclusie:

Tweede lijn

Hoewel er enige aanwijzingen zijn dat in vergelijking met irinotecan de tweedelijnsbehandeling met cetuximab en irinotecan tot een verbetering van de kwaliteit van leven leidt is het onduidelijk in hoeverre de gerapporteerde gegevens van de gehele studiepopulatie ook representatief zijn voor patiënten met een niet-gemuteerd KRAS gen.

Derde lijn

Behandeling met cetuximab gaat gepaard met een verbetering van de kwaliteit van leven, gemeten met een kankerspecifieke vragenlijst, in de eerste acht weken. Er is daarentegen niet aangetoond dat de kwaliteit van leven door toevoeging van panitumumab aan de behandeling met ondersteunende zorg toeneemt. Deze verschillen in het effect van de behandelingen met cetuximab en panitumumab op de kwaliteit van leven zijn echter moeilijk vergelijkbaar omdat bij cetuximab een kankerspecifieke en bij panitumumab een (gedeeltelijk) generieke methode is gebruikt. Verschillen in gevoeligheid van deze methoden kunnen mogelijk het verschil in resultaat verklaren.

4.d. Ervaring

Tot de registratie is cetuximab in combinatie met irinotecan onderzocht bij 350 patiënten en cetuximab als monotherapie bij 172. Sindsdien is cetuximab in gerandomiseerd onderzoek nog bij 3.723 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom en EGFR expressie en een ECOG score 0-2 onderzocht. Een onbekend aantal patiënten is inmiddels klinisch met cetuximab behandeld. De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab zijn niet vastgesteld bij kinderen, bij bestaande hematologische aandoeningen en bij nier- en leverfunctiestoornissen.^{2,7} De ervaring in combinatie met radiotherapie alsmede bij ouderen (≥ 75 jaar) is beperkt.

Conclusie: De ervaring met tweede- en derdelijnsbehandeling met cetuximab is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Het effect van cetuximab bij patiënten met een onvoldoende lever- of nierfunctie is niet onderzocht.⁷

Bij een ernstige huidreactie moet de behandeling met cetuximab en die met panitumumab worden onderbroken. Bij herhaald voorkomen van een ernstige huidreactie dient de dosis te worden verlaagd. Wanneer daarna nogmaals ernstige reacties optreden of de omvang daarvan niet afneemt moet de behandeling worden gestaakt.^{6,7}

Humane anti-chimerische antilichamen kunnen ontstaan na toediening van monoklonale chimerische antilichamen. In de registratieonderzoeken zijn antilichaam-titers gemeten bij ongeveer 5% van de onderzochte patiënten. De aanwezigheid van antilichamen is echter niet geassocieerd met het optreden van overgevoeligheidsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab.⁷

Voorafgaand aan de eerste toediening van cetuximab moet premedicatie met een antihistaminicum plaatsvinden.⁷ Voorafgaand aan volgende toedieningen wordt deze premedicatie aangeraden.⁷

Er is geen relatie tussen het behandelresultaat met cetuximab en de dichtheid van EGFR gevonden.^{8,18} Het wordt daarom niet meer noodzakelijk geacht voorafgaand aan een behandeling met cetuximab de dichtheid van de EGFR te bepalen.^{7,8} Inmiddels is wel duidelijk geworden dat

EGFR-blokkerende monoclonale antilichamen niet werkzaam zijn wanneer door mutatie van het KRAS-gen het signaaloverdrachtssysteem achter de EGFR (MAPK route) zelfstandig actief is geworden.⁸ Cetuximab en panitumumab zijn alleen geregistreerd voor toepassing bij patiënten met een niet-gemuteerd KRAS-gen. Op grond van het werkingsmechanisme kan geen effect worden verwacht bij patiënten met KRAS-mutaties. De toepassing van cetuximab en panitumumab wordt beperkt door de praktische beschikbaarheid van een test voor KRAS mutaties, naast de negatieve testuitslag.

Conclusie: het gebruik van cetuximab wordt voornamelijk beperkt door de ernst van de huid- en overgevoelighedsreacties en door afwezigheid van KRAS-mutaties. Typering van het KRAS-gen moet plaatsvinden voor start van de behandeling met cetuximab.

4.f. Gebruiksgemak

Cetuximab wordt eenmaal per week toegediend als intraveneus infuus. De aanbevolen infusietijd voor cetuximab is 120 minuten bij de eerste keer, en 60 minuten bij volgende keren. De infusietijd van panitumumab is 60 minuten, of bij doseringen >1000 mg, 90 minuten. FOLFIRI en FOLFOX worden éénmaal per 14 dagen toegediend (IV; toediening FOLFOX4 op dag 1,2). Bij toepassing van CAPOX wordt oxaliplatine (IV) éénmaal per drie weken toegediend. Capecitabine wordt gedurende de eerste 14 dagen van de behandelcyclus oraal ingenomen.

Conclusie: De toedieningswijze is bij tweede-en derdelijnsbehandeling niet de beperkende factor om behandeling te staken. De duur van de behandeling wordt ingegeven door de mate van toxiciteit en eventuele ziekteprogressie. Bij derdelijnsbehandeling is het gebruiksgemak van cetuximab en panitumumab vergelijkbaar.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Zie de bijbehorende kostenprognose.

5.b. Bijzonderheden

Cetuximab moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. De patiënt dient gecontroleerd te worden tijdens de infusie en tot ten minste 1 uur na de beëindiging van de infusie. Beschikbaarheid van reanimatieapparatuur moet verzekerd zijn. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistaminicum en een corticosteroid ontvangen. Deze premedicatie wordt aangeraden voorafgaand aan alle volgende infusies.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van cetuximab

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant is van oordeel dat cetuximab voldoet aan de criteria voor voorlopige opname op de beleidsregel 'dure intramurale middelen'. De fabrikant is van oordeel dat cetuximab een minstens even grote therapeutische waarde heeft in de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie en een niet-gemuteerd KRAS-gen:

- in de *tweede lijn* in combinatie met chemotherapie na het falen van eerstelijnsbehandeling zoals chemotherapie (FOLFOX, FOLFIRI of CAPOX) in combinatie met bevacizumab,
 - in de *derde lijn* als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen, in vergelijking met panitumumab.
- De toepassing acht de fabrikant in het belang van de volksgezondheid.

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

Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met het niet-gemuteerde KRAS-gen komt de CFH tot het oordeel:

- *Tweede lijn*: Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde van cetuximab te komen heeft cetuximab een therapeutische minderwaarde ten opzichte van gebruikelijke chemotherapie.

- *Derde lijn*: Cetuximab heeft in indirecte vergelijking met panitumumab een therapeutische gelijke waarde.

7. CFH-advies

Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker en een niet-gemuteerd KRAS-gen kunnen cetuximab of panitumumab als monotherapie worden toegepast na het falen van tweedelijns chemotherapie of als deze niet wordt verdragen.

8. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport panitumumab (Vectibix[®]) bij de indicatie gemetastaseerde colorectale kanker, CVZ, 2008 (www.fk.cvz.nl).
2. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab bij de indicatie gemetastaseerde colorectaalcarcinoom, CVZ, 2007 (www.fk.cvz.nl).
3. Kennisnetwerk integrale kankercentra (www.ikcnet.nl).
4. CBO/Landelijke werkgroep gastro-intestinale tumoren. Landelijke richtlijn colonicarcinoom. Versie 2.0 dd. 09-01-2008 (www.dbo.nl).
5. CBO/Landelijke werkgroep gastro-intestinale tumoren. Landelijke richtlijn rectumcarcinoom. Versie 2.0 dd. 09-01-2008 (www.dbo.nl).
6. 1B tekst panitumumab (Vectibix[®]) (rev. 5; 18-06-2009). EMA, London (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-Pl-nl.pdf>).
7. 1B-tekst cetuximab (Erbix[®]) (rev. 11; 14-07-2009). EMA, London (www.emea.europa.eu/index/index.html).
8. EPAR cetuximab (Erbix[®]) (rev. 11; 14-07-2009), Scientific Discussion Erbix-H-558-II-20. EMA, London (www.emea.europa.eu/index/index.html).
9. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004; 22:1209-1214.
10. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004; 90:1190-1197.
11. 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).
12. Cassidy J. Capecitabine plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5043-5045.
13. Arkenau H-T, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26:5910-5917.
14. Kabbinavar F, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3706-3712.
15. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.
16. Tournigand C, Andre T, Adhille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22:229-237.
17. Chua W, Peters M, Lonergan R, et al. Cetuximab-associated pulmonary toxicity. Clin Colorectal Cancer. 2009; 8: 118-120.
18. Adams RA, Meade AM, Madi A, et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. Br J Cancer 2009; 100: 251-258.
19. 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.
20. CHMP/BWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMA, London (www.emea.eu.int/index/index.html).
21. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319.
22. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1757-1765.
23. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040-2048.
24. 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; 26: 1626-1634.
25. Siena S, Peeters M, Cutsem EV, et al. Association of progression-free survival with patient reported outcomes and survival: results from a randomized phase 3 trial of panitumumab. Br J Cancer 2007; 97: 1469-1474.
26. 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: 1658-1664.
27. Cutsem EV, Siena S, Humlet 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.
28. Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. Acta Oncol 2007; 46: 982-928.

29041098 cetuximab (Erbix®) voor colorectale kanker

29. Grothey A, Sargent DJ. New lessons from 'old' chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4532-4534.
30. Scholl H-J, Sargent DJ. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? Lancet 2007; 370:105-107.
31. Lenz HJ, Cutsem EV, 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: 4914-4921.
32. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhsos A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 663-671.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 september 2009.

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

Kostenprognose van opname van cetuximab (Erbitux®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor cetuximab (Erbitux®) voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-expressie die niet KRAS-gemuteerd (*wild-type*) is, in combinatie met chemotherapie óf als monotherapie na falen van oxaliplatin en irinotecan of in geval van het niet verdragen van irinotecan, in de periode 2009-2011. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebepaling en de vraagstelling doelmatigheidstoets 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 eventuele 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

De geregistreerde indicatie luidt: "Cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het *wild-type* KRAS-gen

- in combinatie met chemotherapie
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatin en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen".¹

Op basis van de geregistreerde indicatie is behandeling met cetuximab mogelijk in de eerste, tweede en derde lijn van behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (stadium IV) met EGFR-expressie en KRAS *wild-type*. De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan voor de tweede- en derde lijns behandeling. Deze kostenprognose heeft uitsluitend betrekking op gebruik van cetuximab in derde lijn, hetgeen overeenkomt met de vaststelling van de therapeutische waarde (zie farmacotherapeutisch rapport). Voor behandeling in de tweede lijn heeft de CFH een therapeutische minderwaarde vastgesteld.

In zijn laatste advies stelt de CieBOM dat cetuximab monotherapie een mogelijke derde lijnsbehandeling voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR expressie en KRAS wild-type is, evenals de reeds beschikbare panitumumab monotherapie. De plaats van cetuximab (en panitumumab) in de eerste en tweede lijn is momenteel nog onvoldoende duidelijk².

Therapeutische waarde derde lijn monotherapie:

Bij de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij patiënten met het wild type KRAS-gen in de *derde lijn* heeft cetuximab monotherapie (plus BSC), op basis van indirecte vergelijking, een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van panitumumab (plus BSC)³.

2.2 Aantal patiënten

In Nederland wordt colorectaal carcinoom jaarlijks bij ongeveer 10.000 patiënten vastgesteld (incidentie 11.231 in 2006⁴). Door de groei van bevolking en de toenemende vergrijzing neemt het

aantal nieuwe ziektegevallen jaarlijks toe. De incidentie stijgt ongeveer 1% per jaar⁴. Op basis van deze stijging bedraagt de geschatte incidentie in 2009 ongeveer 11.570 patiënten met colorectaal carcinoom. Op basis van schattingen van Coutinho *et al.*⁵ en van Rijn *et al.*⁶ 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^{1,2}. Dit resulteert in een potentiële populatie van 2430 patiënten. Aangezien de werkzaamheid van cetuximab niet duidelijk gerelateerd is aan de mate van EGFR expressie wordt in deze kostenprognose geen rekening gehouden met EGFR-expressie.

Uit de gegevens van de GLOBOCAN 2002 blijkt dat 90% van de patiënten met gemetastaseerd coloncarcinoom in aanmerking komt voor chemotherapie⁷.

Uit het farmacotherapeutisch rapport blijkt patiënten met een goede algehele lichamelijke conditie meestal als eerste worden behandeld met bevacizumab in combinatie met CAPOX, FOLFOX of FOLFIRI – waarbij CAPOX vaak de eerste keus is.

Bij een onvoldoende behandelresultaat of wanneer de toegepaste combinatiebehandeling niet wordt verdragen, wordt meestal overgegaan op een andere combinatie of behandeling (bijv. van FOLFOX in eerste lijn naar FOLFIRI in de tweede lijn). Gebruik van bevacizumab wordt bij progressie naar de tweede lijn gestaakt. De keuze van deze tweedelijnsbehandeling wordt mede bepaald door de algehele lichamelijke conditie, eventuele bijwerkingen en samenstelling van eerdere adjuvante chemotherapie, co-morbiditeit en de leeftijd van de patiënt. Mogelijke tweede lijnsbehandelingen zijn FOLFIRI; FOLFIRI in combinatie met cetuximab en FOLFOX.

Derde lijn:

Patiënten die chemorefractair zijn komen in aanmerking voor derde lijnsbehandeling monotherapie met cetuximab of met panitumumab. In de recent gerapporteerde kostenprognose van panitumumab schat de aanvragende partij dat 12% van de patiënten met KRAS gen *wild-type* daadwerkelijk met panitumumab behandeld zal gaan worden aangezien dit percentage patiënten na de chemotherapeutische behandeling nog in leven is⁸. De schatting is gebaseerd op door de hoofdonderzoeker geaccordeerde ongepubliceerde data van de CAIRO studie, een observationeel fase III onderzoek waarin het verschil in sequentiële chemotherapie versus combinatietherapie is onderzocht⁹. Op basis van deze schatting komen per jaar ongeveer **292 patiënten** in aanmerking voor behandeling met cetuximab monotherapie (3^e lijn).

Het totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met cetuximab bedraagt naar schatting **292**.

2.3 Dosering en duur van de behandeling

De eerste dosis bedraagt 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlakte, de opvolgende wekelijkse doseringen bedragen 250 mg/m². De aanvrager heeft de behandelduren gebaseerd op de 'pivotal' klinische onderzoeken; te weten 20 weken voor de tweede lijnsbehandeling¹⁰ en 17 weken voor de derde lijnsbehandeling¹¹. Gegeven de in de studies waargenomen progressievrije overleving lijkt dit een redelijke aanname¹.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De apotheekinkoopprijs van cetuximab bedraagt €219,73 per flacon met 20 ml oplossing (5 mg/ml) en €1.099,00 per flacon met 100 ml oplossing (5 mg/ml).

Derde lijn: Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m² bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €19.342,00. Namelijk voor de initiële dosering van 720 mg (een 100 ml flacon en drie 20 ml flacons) en voor de vervolgdoseringen van 450 mg (een 100ml flacon) gedurende 16 weken. Hierbij vindt spillage plaats.

3. Kostenprognose.

Naar schatting komen jaarlijks 292 patiënten voor de *derde lijnsbehandeling* met cetuximab in aanmerking. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m², een gemiddelde behandelduur van 17 weken, en jaarlijkse kosten per behandelde patiënt van €19.342,00 bedragen de totale kosten 5,6 miljoen euro.

De kostenprognose van cetuximab voor de derde lijnsbehandeling voldoen aan het kostencriterium. Cetuximab monotherapie komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen voor derde lijnsbehandeling.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 september 2009.

4. Referenties

1. EPAR cetuximab (Erbitux®) (Rev. 10, 06-02-2009). EM EA, London (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404en6.pdf>).
2. Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM). Eén herzien advies en één nieuw advies. Medische Oncologie 2008; 6: 49-55.
3. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab combinatie therapie bij de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom 2009
4. Data kankerregistratie Nederland 2006, www.ikcnet.nl
5. Coutinho et al. Metastatic colorectal cancer: systematic treatment in the new millennium. Cancer Control 2003; 10(3):224-238
6. van Rijn et al. Bevolkingsonderzoek op colorectaalcarcinoom: achtergronden bij pilot studies in Nederland. NTvG 2006; 150: 2739-2744
7. GLOBOCAN 2002, www.Dep.iarc.fr.
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
9. Kostenprognose panitumumab (Vectibix®) 2008.
10. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319.
11. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040-2048.

Vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbitux®) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

Samenvatting

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

Vraagstelling doelmatigheid *Derde-lijnsbehandeling:* Wat is de doelmatigheid van cetuximab monotherapie in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van EGFR positief, KRAS *wild-type* gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, na falen op oxaliplatin en/of irinotecan bevattende chemotherapie regimes of het niet verdragen van irinotecan (3 jaar na opname in de beleidsregel).

De aanvrager heeft een aanvraag voor tweede en derde lijnsbehandeling van cetuximab gedaan. Uitgangspunt voor tijdelijke opname in de NZa beleidsregel is een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde (met een reeds opgenomen geneesmiddel). Op basis van de vastgestelde therapeutische waarde is alleen de derde lijnsbehandeling door de CFH beoordeeld.

Patiëntenpopulatie *Derde lijn:* patiënten met EGFR positief, KRAS wild-type gemetastaseerd colorectaalcarcinoom die faalden op oxaliplatin en/of irinotecan bevattende chemotherapie regimes of irinotecan niet verdragen.

Vergelijkende behandeling *Derde lijn:* panitumumab en beste ondersteunende zorg.

Effectiviteit Aantal gewonnen (progressievrije) levensjaren en aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

Kosten Directe medische kosten.

Incrementele kosteneffectiviteit Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.

Model Een eenvoudig Markov model met drie gezondheidstoestanden: progressievrij, progressie en dood wordt gebruikt. Verschillende statistische analyses zullen worden gebruikt voor het extrapoleren van de klinische studie gegevens, zoals de Weibull functie voor de algehele en progressievrije overleving.

Tijdshorizon De tijdshorizon zal ongeveer 4 jaar bedragen.

Doelmatigheidsindicatie Dit is niet nader gedefinieerd voor de derde lijnsbehandeling cetuximab monotherapie.

Uitkomstenonderzoek Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van cetuximab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmatigheid Patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met KRAS *wild-type* die hebben gefaald op een oxaliplatin en/of irinotecan bevattend chemotherapie schema of irinotecan niet

verdragen worden komen in aanmerking voor cetuximab monotherapie. In het uitkomstenonderzoek zullen van 80 patiënten die cetuximab monotherapie ontvangen prospectief gegevens worden verzameld in observationeel onderzoek. De gegevens voor de vergelijkende behandeling best ondersteunende zorg worden retrospectief verzameld, en zijn afkomstig uit de publicaties van de 'pivotal' klinische studies van Jonker et al. (2007) en Karapetis et al. (2008). De gegevens van de vergelijkende behandeling panitumumab worden eveneens retrospectief verzameld en zijn afkomstig uit de publicatie van Amado et al. (2008).

De inclusiecriteria zijn grotendeels gebaseerd op de 'pivotal' klinische studie; evaluatie van de behandeling in de praktijk vindt plaats op basis van beeldvorming (iedere 6 weken). De volgende gegevens worden wekelijks verzameld: progressie vrije overleving; veiligheid; respons rate; algehele overleving; kwaliteit van leven voor cetuximab zal de EQ-5D gebruikt worden (iedere 4 weken) Direct medische kosten: chemotherapie, medicatie en toedieningskosten, behandeling eventuele bijwerkingen, beeldvorming, labtesten etc, palliatieve behandeling.

Voor de behandeling met best ondersteunende zorg worden retrospectief gegevens van 113 patiënten verzameld. Het is aannemelijk dat de progressie vrije overleving; veiligheid; respons rate; en algehele overleving uit de klinische studies verkregen worden. Voor de kwaliteit van leven zullen de HUI gegevens uit deze studies gebruikt worden. Dit is niet inzichtelijk - in de pivotal klinische studies wordt kwaliteit van leven uitsluitend gedocumenteerd via de QLQ-C30. Het is niet duidelijk of de gegevens betreffende gezondheidszorgconsumptie representatief zijn voor Nederland. Voor de behandeling met panitumumab wordt niet vermeld van hoeveel patiënten retrospectief gegevens worden verzameld, evenmin wordt vermeld om welke gegevens het gaat.

Dit is niet nader gedefinieerd.

***Gegevensverzameling
doelmatige toepassing***

***Duur
gegevensverzameling***

Naar verwachting zal gedurende 2,5 jaar gegevens worden verzameld, waarvan 18 maanden rekruteringsperiode.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

- Geen 80 patiënten kunnen includeren voor behandeling met cetuximab monotherapie.
- Kans dat niet alle gegevens betreffende het exacte moment van progressie of overlijden beschikbaar zullen zijn.
- De vergelijking van de prospectieve gegevensverzameling voor cetuximab monotherapie met de retrospectieve gegevensverzameling voor best ondersteunende zorg en voor panitumumab.

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

De aanvrager geeft aan dat er geen lopend onderzoek is dat gebruikt kan worden om de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar te ondersteunen. Wel zouden gegevens bruikbaar zijn uit een niet nader gedefinieerde Belgische studie met dezelfde patiëntenpopulatie EGFR expressie en KRAS *wild-type*. Uit de publicatie van Karapetis et al. (2008) zouden cost-utility gegevens voor best ondersteunende zorg beschikbaar zijn.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor cetuximab monotherapie (*derde-lijnsbehandeling*) onvoldoende is uitgewerkt.

De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- De afwezigheid van een doelmatigheidsindicatie voor cetuximab monotherapie.
- Onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek.
- Onvoldoende inzicht in het aantal deelnemende centra en het aantal patiënten dat zal participeren in het uitkomstenonderzoek.
- Het uitkomstenonderzoek dient bij voorkeur in dezelfde studie als voor panitumumab te worden uitgevoerd, bij voorkeur in een op de indicatie gebaseerde patiënt registratie, waarin ook best ondersteunende zorg een plaats heeft.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe kwaliteit van leven (QALY) zal worden berekend.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe de gezondheidszorgconsumptie zal worden vastgesteld, dit geldt mn. voor de behandeling met panitumumab.
- De beschrijving van het te gebruiken t=3 model op basis waarvan de kosteneffectiviteit zal worden berekend is te summier.
- Het is onduidelijk hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt voor het vaststellen van de incrementele kosteneffectiviteitsratio.
- Informatie over gevoeligheidsanalyses is te summier.
- Het is niet duidelijk op welke wijze en op basis van welke gegevens de doeltreffende toepassing wordt bepaald.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van cetuximab (Erbix®) voor de behandeling van EGFR positief, KRAS *wild-type* gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van cetuximab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor cetuximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van cetuximab 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
- Onderzoeksopect: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdschik, 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 cetuximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvager heeft geen literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van cetuximab uitgevoerd. De aanvager dient een literatuuronderzoek uit te voeren op basis van relevante zoektermen zoals: 'cetuximab'; 'metastatic colorectal cancer'; 'cost'; 'utility'; 'cost-utility'; 'cost-effectiveness'; 'best supportive care'; 'bevacizumab'; 'panitumumab'; 'oxaliplatin'; 'irinotecan'. Ook combinaties van deze zoektermen dienen gebruikt te worden almede dient in meerdere databases gezocht te worden (bv. Medline, OHE-HEED). Een zoekstrategie begin juni 2009 door de CFH op basis van deze termen levert diverse publicaties op. De rapporten vanuit de NICE en SMC zijn niet beschikbaar, in beide gevallen is een negatief advies over cetuximab gegeven, in het eerste geval vanwege het ontbreken van een dossier, in het tweede geval vanwege een niet robuuste economische analyse.

Conclusie: De aanvager dient een relevant literatuuronderzoek te presenteren voor de lopende beoordeling almede een actueel literatuuroverzicht te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Derde lijn:

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van cetuximab monotherapie bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in cetuximab 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 cetuximab monotherapie in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan voor de tweede- en derde lijns behandeling. De CFH heeft cetuximab uitsluitend beoordeeld voor de derde lijnsbehandeling overeenkomstig de geregistreerde indicatie én de vastgestelde therapeutische waarde

Bij de voorlopige opname van cetuximab 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 cetuximab 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 cetuximab 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 cetuximab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft de opzet van het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. Het is echter op basis van de vraagstelling doelmatigheidstoets nog onduidelijk hoe de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab monotherapie in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk wordt vastgesteld.

De aanvrager heeft geen doelmatigheidsindicatie ingediend voor cetuximab monotherapie. Wel is een elektronische versie van het te gebruiken Markov model meegestuurd, hierin wordt de vergelijking cetuximab plus irinotecan ten opzichte van best ondersteunende zorg vergeleken voor de klinische uitkomstmaten (gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven). Dit model en de meegestuurde elektronische beschrijving zijn niet compleet. Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek voor cetuximab monotherapie richt zich met name op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=3 jaar. Het is onduidelijk hoe de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab monotherapie in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk wordt vastgesteld.

Conclusie: De aanvrager dient een doelmatigheidsindicatie in te dienen voor cetuximab monotherapie (*derde lijn*). De aanvrager dient aan te geven hoe de resultaten uit het uitkomstenonderzoek gebruikt worden voor het vaststellen van de incrementele kosteneffectiviteit na 3 jaar op basis van het t=3 model. Tevens dient de aanvrager te beschrijven hoe het uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de doeltreffende toepassing te onderzoeken.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft geen doelmatigheidsindicatie voor cetuximab monotherapie ingediend. Het meegestuurde elektronische Markov model zal na aanpassing gebruikt worden voor het bepalen van de incrementele kosteneffectiviteitsratio. Hieronder volgt een bespreking van het t=0 model.

4.1 *Patiëntenpopulatie*

De patiëntenpopulatie die gebruikt is in het t=0 model lijkt gebaseerd op de klinische studies van Jonker et al. en Karapetis et al.^{4,5}, dit wordt niet vermeld.

4.2 *Vergelijkende behandeling*

In het t=0 model wordt cetuximab in combinatie met irinotecan vergeleken met best ondersteunende zorg. Een vergelijking met panitumumab is niet opgenomen. In de beschrijving stelt de aanvrager dat cetuximab monotherapie wordt vergeleken met best ondersteunende zorg in het model. Aangezien geen bronvermelding voor de gebruikte gegevens is opgenomen is dit niet te verifiëren.

4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De primaire uitkomstmaten zijn het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De klinische studies op basis waarvan de algehele overleving en progressie vrije overleving middels een Weibull functie geëxtrapoleerd worden naar het totaal aantal gewonnen levensjaren worden niet vermeld. Het is onduidelijk hoe het aantal QALY is berekend voor de verschillende gezondheidstoestanden, en hoe de daartoe benodigde utiliteiten zijn verkregen.

De aanvager volstaat met de mededeling dat direct medische kosten worden meegenomen in de berekening. Een uitwerking ontbreekt in het model.

4.4 Tijdshorizon

De tijdshorizon van de modelstudie bedraagt ongeveer 4 jaar.

4.5 Model

Een eenvoudig Markov model met drie gezondheidstoestanden: progressievrij, progressie en dood wordt gebruikt. Verschillende statistische analyses zullen worden gebruikt voor het extrapoleren van de klinische studie gegevens, zoals de Weibull functie voor de algehele en progressie vrije overleving.

Een beschrijving van het model ontbreekt grotendeels. Het is niet duidelijk welke behandeling patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden kunnen ontvangen. De overgangskansen en bronnen worden niet vermeld. Er worden geen modelaannames beschreven. Gevoeligheidsanalyses zijn op basis van het t=0 model niet uitgewerkt.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Een incrementele kosteneffectiviteitsratio wordt niet gerapporteerd.

Conclusie: De aanvager heeft de doelmatigheidsindicatie niet voldoende uitgewerkt. Belangrijkste redenen zijn:

- de beschrijving van het elektronisch model ontbreekt
- de beschrijving van gezondheidstoestanden met bijbehorende patiëntenpopulaties en behandeling ontbreekt
- de vergelijkende behandeling panitumumab wordt niet geanalyseerd.
- de analyse betreft uitsluitend de klinische effectmaten en lijkt niet relevant voor cetuximab monotherapie
- kostengegevens ontbreken
- het berekenen van de QALYs is niet transparant, het is niet duidelijk hoe de onderliggende utiliteiten zijn verkregen en voor welke patiëntenpopulaties deze gelden
- onderliggende bronnen worden niet vermeld
- het is niet duidelijk of de modeldoorrekening voor Nederland bruikbaar zal zijn
- de onderliggende modelaannames zijn niet beschreven;
- de univariate gevoeligheidsanalyses en probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn niet beschreven

Tgv het ontbreken van een valide t=0 kosteneffectiviteit is er geen inzicht in mogelijke kritische parameters ten behoeve van het uitkomstenonderzoek

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvager beschrijft een uitkomstenonderzoek dat mogelijk gebruikt kan worden om de incrementele kosten-utiliteit en incrementele kosten-effectiviteit in de dagelijkse praktijk te bepalen. De doeltreffende toepassing wordt niet beschreven.

5.1 Patiëntenpopulatie

In het uitkomstenonderzoek zullen van 80 patiënten die cetuximab monotherapie ontvangen prospectief gegevens worden verzameld in observationeel onderzoek. De inclusiecriteria voor de patiënten zijn vergelijkbaar met de Jonker en Karapetis studies^{4,5}:

- Patiënten ouder dan 18 jaar.
- Patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met KRAS *wild-type* en bewezen ziekteprogressie, die hebben gefaald op een oxaliplatin en/ of irinotecan bevattend chemotherapie schema of irinotecan niet kunnen verdragen.
- Meetbare ziekte.
- ECOG PF status 0-1; opgemerkt wordt dat in de klinische studie ook de patiënten met ECOG PF status 2 meegenomen, het is onduidelijk waar de keuze 0-1 op berust.
- Adequate hematologische, nier en lever functies.
- Patiënten moeten 'informed consent' tekenen voor deelname.
- Patiënten mogen niet eerder behandeld zijn met een monoclonal antilichaam tegen de EGF receptor.

De rekrutering neemt naar verwachting 18 maanden in beslag, waarna ongeveer 10 maanden resteren voor de observationele studie.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvager geeft aan dat de patiënten met een vergelijkende behandeling niet in dit prospectieve onderzoek zullen worden meegenomen. De reden is dat het gebruik van andere behandelingsopties, (beste ondersteunende zorg) nadat cetuximab beschikbaar is gekomen, ethisch niet meer verantwoord is. De aanvager stelt voor om gegevens over beste ondersteunende zorg retrospectief te verzamelen uit de gegevens van de 'pivotal' klinische studies^{4,5}. Ook gegevens voor de vergelijkende behandeling panitumumab zullen retrospectief verzameld worden uit de studie van Amado et al. (2008).⁶

De aanvager geeft aan in een gevoeligheidsanalyse ook gegevens uit de BOND studie⁷ te zullen gebruiken. Details over de BOND studie en welke gegevens dit zijn worden niet besproken in de vraagstelling.

De CFH is van oordeel dat de vergelijking met panitumumab monotherapie essentieel is, zoals ook uit het recente advies van de CieBOM blijkt⁸. Het uitkomstenonderzoek dient bij voorkeur in dezelfde studie als voor panitumumab te worden uitgevoerd⁹, bij voorkeur in een op de indicatie gebaseerde patiënt registratie, waarin ook best ondersteunende zorg een plaats heeft.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

De volgende gegevens worden wekelijks in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- progressie vrije overleving
- veiligheid
- respons rate
- algehele overleving
- kwaliteit van leven voor cetuximab zal de EQ-5D gebruikt worden (iedere 4 weken)
- Direct medische kosten: chemotherapie, medicatie en toedieningskosten, behandeling eventuele bijwerkingen, beeldvorming, labtesten etc, palliatieve behandeling.

De gegevens zullen worden vastgelegd in een case report form.

Voor de behandeling met best ondersteunende zorg worden retrospectief gegevens van 113 patiënten verzameld. Het is aannemelijk dat de progressie vrije overleving; veiligheid; respons rate; en algehele overleving uit de klinische studies verkregen worden. Voor de kwaliteit van leven zullen de HUI gegevens uit deze studies gebruikt worden. Dit is niet inzichtelijk - in de pivotal klinische studies wordt kwaliteit van leven uitsluitend gedocumenteerd via de QLQ-C30. Het is niet duidelijk of de gezondheidszorgconsumptie representatief is voor Nederland.

Een uitwerking van het studieprotocol dient te worden opgenomen in het dossier; waarin aandacht is voor de juiste vergelijkende behandelingen, de studie opzet, de deelnemende behandelaren en centra, het uitgewerkte case report form.

Er wordt geen toelichting gegeven op het verkrijgen van gegevens voor panitumumab. Het is niet duidelijk of de aanvrager de beschikking heeft over de primaire gegevens zoals gepubliceerd in Amado et al.⁶

5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosten-effectiviteit van cetuximab monotherapie zal berekend worden met behulp van het eenvoudige Markov model waarin drie gezondheidstoestanden zullen worden onderscheiden (progressie vrij; progressieve ziekte; dood). Dit model dient duidelijk beschreven te worden, waarbij het nodig is dat alle relevante vergelijkende behandelingen geanalyseerd kunnen worden op het moment van de definitieve beoordeling (zie Hoofdstuk 4).

5.5. De doelmatige toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk

Het is onduidelijk hoe de aanvrager de doeltreffende toepassing zal onderzoeken.

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

- Het uitkomstenonderzoek dient bij voorkeur in dezelfde studie als voor panitumumab te worden uitgevoerd, bij voorkeur in een op de indicatie gebaseerde patiënten-registratie, waarin ook best ondersteunende zorg een plaats heeft
- Een uitwerking van het studieprotocol dient te worden opgenomen in het dossier; waarin aandacht is voor de juiste vergelijkende behandelingen, de studie opzet, de deelnemende behandelaren en centra, het uitgewerkte case report form.
- De aanvrager dient een duidelijke beschrijving van de methode waarmee de kwaliteit van leven wordt berekend te geven, voor alle behandelingen. De beschreven HUI gegevens zijn niet verifieerbaar uit de opgegeven bronnen. De CFH is van oordeel dat de EQ-5D gebruikt dient te worden.
- Informatie over patiënten met beste ondersteunende zorg dient als dat ethisch is in de prospectieve op de indicatie gebaseerde patiënten-registratie te worden vastgelegd in ieder geval moeten deze gegevens verzameld worden in bij voorkeur Nederlandse patiënten. Indien dit niet mogelijk is en gegevens over patiënten met beste ondersteunende zorg uit andere landen komen zullen deze patiënten zoveel mogelijk vergelijkbaar moeten zijn aan de patiënten die behandeld worden met een cetuximab monotherapie.
- De aanvrager dient het eenvoudige Markov model uit te werken en aan te geven hoe de kosten-effectiviteit op t=3 op basis van dit model berekend gaat worden. Hierbij dient tevens aangegeven te worden welke univariate- en probabilistische gevoeligheidsanalyses zullen worden gerapporteerd.
- De aanvrager moet aangeven welke gegevens gebruikt zullen worden voor de doeltreffende toepassing en hoe deze gegevens verkregen worden.

6. Uitvoerbaarheid

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

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager meer duidelijkheid dient te verschaffen over de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek. De aanvrager dient een studieprotocol in het dossier op te nemen waaruit tevens blijkt welke behandelaren en centra zullen participeren in het onderzoek. Het verdient aanbeveling aan te sluiten bij bestaande prospectieve observationele studies, zoals CAIRO.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende punten:

- Geen 80 patiënten kunnen includeren voor behandeling met cetuximab monotherapie.
- Kans dat niet alle gegevens betreffende het exacte moment van progressie of overlijden beschikbaar zullen zijn.
- De vergelijking van de prospectieve gegevensverzameling voor cetuximab monotherapie met de retrospectieve gegevensverzameling voor best ondersteunende zorg.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn. Het meest belangrijke knelpunt is volgens de CFH de vergelijkbaarheid van de retrospectieve gegevens van patiënten die beste ondersteunende zorg of panitumumab ontvangen met de patiënten die cetuximab monotherapie ontvangen. De CFH is van oordeel dat de retrospectieve verzameling van gegevens uit patiënten met beste ondersteunende zorg in meer detail door de aanvager zal moeten uitgewerkt.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvager geeft aan dat er geen lopend onderzoek is dat gebruikt kan worden om de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar te ondersteunen. Uit de publicatie van Karapetis et al. (2008)⁵ zouden cost-utility gegevens voor best ondersteunende zorg beschikbaar zijn.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het gebruik van de cost-utility gegevens uit Karapetis et al. (2008)⁵ duidelijk beschreven en toegelicht dient te worden.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor cetuximab monotherapie (*derdelijksbehandeling*) onvoldoende is uitgewerkt.

De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- De afwezigheid van een doelmatigheidsindicatie voor cetuximab monotherapie
- Onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek.
- Het uitkomstenonderzoek dient bij voorkeur in dezelfde studie als voor panitumumab te worden uitgevoerd, bij voorkeur in een op de indicatie gebaseerde patiënten-registratie, waarin ook best ondersteunende zorg een plaats heeft.
- Onvoldoende inzicht in het aantal deelnemende centra en het aantal patiënten dat zal participeren in het uitkomstenonderzoek.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe kwaliteit van leven (QALY) zal worden berekend.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe de gezondheidszorgconsumptie zal worden vastgesteld, dit geldt mn. voor de behandeling met panitumumab.
- De beschrijving van het te gebruiken t=3 model op basis waarvan de kosteneffectiviteit zal worden berekend is te summier.
- Het is onduidelijk hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt voor het vaststellen van de incrementele kosteneffectiviteitsratio.
- Informatie over gevoeligheidsanalyses is te summier.
- Het is niet duidelijk op welke wijze en op basis van welke gegevens de doeltreffende toepassing wordt bepaald.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 september 2009.

10. Referenties

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling in tramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Ruttan FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnprizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040-2048.

5. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765
6. Amado R. et al. Wild type K-RAS is required for Vectibix® efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2008) 26: 1626-1634.
7. Cunningham D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
8. Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM). Eén herzien advies en één nieuw advies. *Medische Oncologie* 2008; 6: 49-55.
9. Vraagstelling doelmatigheidstoets panitumumab (Vectibix®) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom 2008. http://www.cvz.nl/resources/dfh08-e%20panitumumab-Vectibix%20VD_tcm28-25796.pdf.