

Nederlandse Zorgautoriteit
T.a.v. mevrouw Drs. C.C. van Beek,
voorzitter a.i.
Postbus 3017
3502 GA UTRECHT

Uw brief van ----	Uw kenmerk ----	Datum 29 oktober 2009
Ons kenmerk PAK/29116908	Behandeld door M. van der Graaff	Doorkiesnummer (020) 797 8892

Onderwerp
Cetuximab (Erbix[®]) bij plaatselijk teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-
halskanker

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 februari 2009. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd- en/of halskanker. Deze rapporten zijn bijgevoegd.

Relevante indicaties waarvoor cetuximab is geregistreerd zijn in het kader van deze aanvraag:

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).

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt:
Bij de behandeling van plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in patiënten met een goede conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnofsky PS > 80%) heeft cetuximab in combinatie met chemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil.

De vraagstelling doelmatigheidstoets is weliswaar onvoldoende uitgewerkt, maar dit hoeft tijdelijke opname op de beleidsregel niet in de weg te staan.

Het product voldoet aan de kostendrempel van € 2,5 miljoen voor opname op de beleidsregel: volgens de kostenprognose bedragen de jaarlijkse uitgaven aan het product ergens tussen € 3,5 en € 9,7 miljoen.

Dit betekent dat cetuximab voor bovengenoemde indicatie aan de beleidsregel kan worden toegevoegd.

2/PAK/29116908

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix[®]) bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-hals 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 in combinatie met een platinaverbinding en fluorouracil vergeleken met chemotherapie op basis van een platinaverbinding in combinatie met fluorouracil.

Door het toevoegen van cetuximab aan een behandeling met cisplatine of carboplatine en fluorouracil neemt het percentage patiënten bij wie de ziekte toestand verbetert met 16% toe (responspercentage: 36 v.s. 20%). Het percentage patiënten bij wie de ziekte zich niet verder ontwikkelt stijgt van 60 naar 81%. Ten opzichte van combinatiechemotherapie neemt de duur van mediane algehele overleving met 2,7 maand toe (hazard ratio 0,80, 95% BI 0,64-0,99). Het effect van cetuximab is niet afhankelijk van de mate van overexpressie van epidermale groeifactorreceptoren (EGFR). Mutaties van het KRAS gen hebben geen invloed op het behandelresultaat. De toepassing is echter beperkt tot patiënten die in dit stadium van de ziekte een dergelijke intensieve behandeling nog kunnen verdragen.

Bij veel patiënten veroorzaakt cetuximab een vaak ernstige acné-achtige huidreactie. Ook treden infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties vaak op. 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 voornamelijk beperkt door de ernst van de huid- en overgevoeligheidsreacties.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied in patiënten met een goede conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnovsky PS > 80%) heeft cetuximab in combinatie met chemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Cetuximab
<i>Samenstelling</i>	Cetuximab (2 mg/ml) als oplossing voor intraveneuze infusie (50ml). Hulpstoffen en water voor injectie.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	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).
<i>Dosering</i>	Cetuximab wordt éénmaal per week toegediend. De startdosis is 400 mg/m ² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m ² .
<i>Werkingsmechanisme</i>	Cetuximab is een genetisch geconstrueerd, chimerisch murien/humaan monoklonaal IgG1 antilichaam met een hoge affiniteit voor de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Door competitieve blokkade van de EGFR vermindert de activiteit van endogene liganden. EGFR-gemedieerde signaaloverdracht speelt een rol bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire

	invasie/metastasering.
Bijzonderheden	<p>1. Cetuximab is eveneens geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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). <p>De beperking tot patiënten met het wild-type KRAS is in 2008 doorgevoerd.</p> <p>2. Voor de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker is cetuximab opgenomen in de Beleidregel 'dure intramurale geneesmiddelen'.</p>

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en halsgebied of hoofd-halskanker (HHK) is een algemene naam voor een groep maligne tumoren die voorkomen in het gebied van de bovenste luchtwegen en het begin van het spijsverteringskanaal (mond, keel, strottenhoofd). In tegenstelling tot veel andere landen is in Nederland de incidentie van hoofd-halskanker relatief laag. Jaarlijks worden ongeveer 2.500 patiënten gediagnosticeerd. Oropharyngeale tumoren komen het meest voor, hyfaryngeale kanker is daarentegen tamelijk zeldzaam (Richtlijnen NWHHT/CBO 2004/2008/2009¹⁻³; Argiris et al. 2008⁴; Haddad & Shin 2008⁵). De incidentie van HHK stijgt met de leeftijd. De ziekte is geassocieerd met risicofactoren als roken en alcoholgebruik¹⁻⁵. Ook de aanwezigheid van humane papillomavirussen is een belangrijke risicofactor¹⁻⁵. De meeste gevallen van HHK (90%) betreffen plaveiselcelcarcinomen. Dit type kanker is geassocieerd met een overexpressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR, ErbB-1 of HER1)(95-100%)^{4,5}.

HHK is ingedeeld in drie stadia: vroege HHK (stadia 0, I en II; 30-40% van de patiënten bij diagnose), lokaal gevorderde HHK (stadia III-IVA/B; 45-50%) en het late stadium waarin de ziekte plaatselijk is teruggekomen of is gemetastaseerd (IVC; 5-10%)¹⁻⁵. De prognose van HHK is sterk gecorreleerd met de plaats van het ontstaan, de histologie, de betrokkenheid van lymfeklieren en de stadiëring bij diagnose. Bij behandeling in het vroege stadium bedraagt de 5-jaars overleving 60 tot 90%. Voor het lokaal gevorderde stadium is de 5-jaars overleving lager: 30-35%^{4,5}. De belangrijkste oorzaken van het falen van een behandeling zijn het terugkeren van de ziekte op de eerder behandelde plaats (60%), metastasering met of zonder plaatselijk recidief (30%) en het ontstaan van secundaire primaire tumoren (5-13%)¹⁻⁵.

Afhankelijk van stadium, type en plaats (oa. TNM classificatie) wordt HHK meestal op een gecombineerde wijze behandeld¹⁻⁵. In het vroege stadium wordt de aandoening curatief behandeld met behulp van chirurgie en/of radiotherapie. De behandeling is gericht op het behoud van voor de kwaliteit van leven belangrijke, vitale functies (het vermijden van de noodzaak tot gebruik sondevoeding, slikken, en de ademhaling). Voor patiënten met een lokaal gevorderde tumor (III-IVB) zijn verschillende, in beginsel eveneens curatieve behandelingen mogelijk. Chirurgie en radiotherapie zijn ook hier de hoekstenen¹⁻⁵. Radiotherapie wordt zo mogelijk gecombineerd met chemotherapie op basis van cisplatine (gelijktijdige chemoradiatie)¹⁻⁵. De toepassing van chemoradiatie wordt echter beperkt door de vaak ernstige bijwerkingen en/of het snel intreden van platina-intolerantie¹⁻⁵. Hoewel nog niet duidelijk is of deze behandeling even effectief is als chemoradiatie, is de toepassing van het monoklonale antilichaam cetuximab dat de activiteit van EGFR remt, in combinatie met radiotherapie, een mogelijk alternatief voor de behandeling van patiënten die chemoradiatie niet kunnen verdragen of daarvoor niet in aanmerking komen^{4,5}(zie

het farmacotherapeutisch rapport 'cetuximab bij de indicatie lokaal gevorderd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied', Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl)).

Bij meer dan de helft van de patiënten met lokaal gevorderd HHK keert de ziekte binnen twee jaar na behandeling terug of treedt metastasering op¹⁻⁵. Hoewel een beperkt aantal patiënten nogmaals chirurgisch of met radiotherapie (al of niet in combinatie met chemotherapie) kan worden behandeld, is chemotherapie vaak de enige actieve behandelingsmogelijkheid¹⁻⁵. Het doel van deze behandeling is het bestrijden van symptomen en het verlengen van de levensduur, zoveel mogelijk onder behoud van de kwaliteit van leven¹⁻⁵. Een goede algemene conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnovsky PS > 80%) is echter een belangrijke vereiste. Voor patiënten bij wie deze behandeling kan worden toegepast en die deze ook kunnen verdragen is een platinaverbinding, in het bijzonder cisplatine in combinatie met fluorouracil de eerste keus^{4,5}. Bij onderzoeken wordt deze behandeling doorgaans als referentiebehandeling gebruikt¹⁻⁵. Alleen cisplatine is veel minder werkzaam en effectief dan combinatiechemotherapie terwijl het vaak ook ernstige bijwerkingen veroorzaakt^{4,5} (Browman & Cronin 1994⁷). Patiënten die de belasting van intensieve chemotherapie niet kunnen verdragen, worden in Nederland daarom meestal behandeld met alleen methotrexaat¹⁻³. Nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van het late ziektestadium bestaan uit het toevoegen van het tegen EGFR gerichte monoklonale antilichaam cetuximab aan de chemotherapie op basis van een platinaverbinding en de toepassing van erlotinib en gefitinib, remmers van aan EGFR gekoppelde tyrosinekinases^{4,5} (Ciardello & Tortora 2008⁸).

Cetuximab is een genetisch geconstrueerd, chimerisch murien/humaan monoklonaal IgG1-antilichaam dat specifiek tegen EGFR is gericht en daar met hoge affiniteit aan bindt. EGFR zijn betrokken bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering. Binding van cetuximab aan EGFR leidt mogelijk ook tot internalisatie waardoor deze receptoren in aantal afnemen (downregulatie). Cetuximab richt ook cytotoxische immuueffectorcellen naar de tumorcellen met EGFR-expressie (antilichaamafhankelijke celgedeelte-geïnduceerde cytotoxiciteit [ADCC]). Het gebruik van cetuximab leidt tot een toename van de apoptose en een vermindering in de neovascularisatie van de tumoren⁴⁻⁶.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de keuze voor chemotherapie wordt lokaal teruggekeerde of gemetastaseerde HHK is er een aantal behandelopties die afhankelijk zijn van de voorbehandeling en conditie van de patiënt. Patiënten die de belasting van intensieve chemotherapie niet kunnen verdragen, worden meestal behandeld met alleen methotrexaat¹. Deze patiënten komen dan ook niet in aanmerking voor behandeling met de cetuximab combinatie. Daarentegen komen patiënten met een goede conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnovsky PS > 80%) nu in aanmerking voor een combinatie van een platinaverbinding (bij voorkeur cisplatine) met fluorouracil^{4,5}. Cetuximab, in combinatie met een platinaverbinding en fluorouracil, dient dan ook in deze specifieke patiëntengroep met deze behandeling te worden vergeleken.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van EPAR⁹, de 1B-tekst¹⁰, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 april 2009 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): cetuximab, squamous cell carcinomas of head and neck, SCCHN, head and neck cancer, HNC, combination chemotherapy. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{7,8}.

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) (Therasse et al. 2000¹¹). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons (ORR: CR + PR). De mediane overleving is de primaire effectiviteitsparameter (Guideline 2006¹²). 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.

Vroege klinisch relevante resultaten van de toepassing van cetuximab in combinatie met chemotherapie zijn afkomstig van een twee-armig open fase I/II onderzoek (EMR 62 202-208) waarin patiënten met lokaal teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK en een nog goede conditie (overwegend ECOG PS 1) werden behandeld met cisplatine (N=27) of carboplatine (N=25) in combinatie met verschillende doses fluorouracil (600, 800 en 1.000 mg/m²/dag) en cetuximab⁸ (Bourhis et al. 2006¹³). Ongeveer de helft van de patiënten werd behandeld met het geregistreerde behandelingschema (zie 4.a.). Voor de gehele groep bedroeg het responspercentage 36% (CR: 4%) en bleef de ziekte stabiel (SD) bij 38%. De mediane tijd tot progressie en totale overlevingsduur bedroegen respectievelijk 5,1 en 9,8 maanden^{9,13}.

In een klein gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase III onderzoek (ECOG E5397) is het behandelingseffect van cetuximab in combinatie met cisplatine (CC; N=60; beide middelen gedoseerd volgens het geregistreerde schema) vergeleken met dat van de combinatie cisplatine/placebo (CP; N=57)⁹(Burtness et al. 2005¹⁴). Het resultaat van de behandeling met cisplatine en cetuximab was in het algemeen iets beter dan dat van alleen cisplatine: responspercentage (ORR: CR + PR): 26 vs 10% (CC vs CP; P=0,03), mediane progressievrije overlevingsduur (primaire onderzoeksparameter): 4,2 vs 2,7 maanden (P=0,09), mediane overlevingsduur: 9,2 vs 8,0 maanden (P=0,21)^{9,14}.

Bij eerdere fase II onderzoeken bij onder meer patiënten met een platina-refractaire ziekte bleek cetuximab, als toevoeging aan de voortgezette behandeling met cisplatine, in beperkte mate werkzaam te zijn waarbij de behandeling vooral leidde tot een stabilisatie van de ziekte (Baselga et al. 2005¹⁵; Herbst et al. 2005¹⁶). In beide onderzoeken leek het behandelresultaat van cetuximab te zijn geassocieerd met het optreden van een huidreactie (huidreactie vs geen reactie)^{15,16}.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab in combinatie met cisplatine-carboplatine en fluorouracil (cisplatine: 100 mg/m², IV of carboplatine AUC 5 mg/ml/min, IV op 1^e dag van een 3-wekelijkse cyclus gevolgd door fluorouracil: 1.000 mg/m²/dag, continu IV gedurende de eerste 4 dagen van de cyclus + cetuximab: 250 mg/m² (1^e keer: 400 mg/m²), IV, 1x per week; NITT=222) is vergeleken met alleen chemotherapie (NITT=220) in een gerandomiseerd open fase III onderzoek (EMR 62 202-002; EXTREME trial)⁹(Vermorken et al. 2008¹⁷). De duur van de chemotherapie bedroeg maximaal zes cycli. Patiënten bij wie de ziekte door de behandeling tenminste werd gestabiliseerd (SD, PR, CR) werden tot progressie doorbehandeld met alleen cetuximab. Het onderzoek ging uit van de aanname dat door toevoeging van cetuximab over een periode van zeven maanden (de geschatte mediane overlevingsduur van de controlebehandeling) het aantal overlevende patiënten met 36% zou toenemen¹⁷. De inmiddels gepubliceerde resultaten van het EXTREME onderzoek zijn de basis van registratie^{9,10,17}.

Aan het EXTREME onderzoek namen overwegend mannelijke (90%) patiënten (mediane leeftijd 57 jr) met lokaal teruggekeerde (53,5%) en/of gemetastaseerde (46,5%) HHK (stadium IV; ca. 75%) en een nog redelijke tot goede conditie (Karnovsky PS 80% [ca. 40%], 90% [ca. 30%] of 100% [ca. 17%]) deel. Meer dan 90% was eerder met radiotherapie (85%), chirurgie (60-65%), chemotherapie (35-40%) of chemoradiatie (ca. 30%) behandeld. Bij 60-65% had de eerdere behandeling tot het verdwijnen van de ziekte geleid (CR). De gemiddelde ziekteduur vanaf de eerste diagnose bedroeg iets meer dan twee jaar^{9,17}.

Het primaire eindpunt van het EXTREME onderzoek was de mediane algehele overleving. De (mediane) duur van de progressievrije overleving, het responspercentage en de duur van de respons waren secundaire eindpunten. Stratificatie vond plaats op basis van conditie (Karnovsky PS), ziektestadium en het wel of niet eerder behandeld zijn met cetuximab (exclusie criterium: < 6 maanden). Ten behoeve van exploratieve subgroepenanalyses werd vooraf een aantal subgroepen beschreven^{9,17}.

De meeste patiënten werden met cisplatine behandeld (cetuximab: 67% vs niet cetuximab: 61%). Respectievelijk 10 en 15% werden later wegens bijwerkingen overgezet naar carboplatine. Het mediane aantal cycli chemotherapie bedroeg respectievelijk vijf en vier waarbij de duur van de behandeling met cisplatine in beide groepen iets korter was dan met carboplatine. Bij de 80-90%

patiënten was de dosisintensiteit van de chemotherapie meer dan 80% van de beoogde dosering. De mediane duur van de behandeling met cetuximab bedroeg 18 weken. Bij iets minder dan de helft van de patiënten (N=100) kon cetuximab ook als onderhoudsbehandeling worden toegepast (mediane duur: 11 weken). In beide fasen kreeg iets meer dan 80% van de patiënten tenminste 80% van de beoogde dosering. Tijdens het onderzoek kregen patiënten uit de controlegroep geen aanvullende behandeling met cetuximab (14 na afloop [6%])^{9,17}.

Cetuximab in combinatie met chemotherapie was zowel werkzaam als effectiever dan alleen chemotherapie (tabel 1). Bij 7% van de met de combinatie behandelde patiënten verdween de ziekte geheel (CR) tegen minder dan 1% bij met chemotherapie behandelde patiënten. Bij respectievelijk 29 en 19% kwam het tot een partiële respons (PR), bij respectievelijk 46 en 41% werd het ziekteverloop gestabiliseerd (SD). Chemotherapie met cisplatine/fluorouracil was iets werkzaam dan carboplatine/fluorouracil. Dit verschil leek ook door te werken in de overlevingsduur. Door de combinatiebehandeling werd de mediane duur van de progressievrije (PFS) en algehele overleving (OS) met respectievelijk 2,3 en 2,7 maanden verlengd (tabel 1)^{9,17}.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van de combinatie cetuximab/cisplatine-carboplatine/fluorouracil bij patiënten met lokaal teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-halskanker (EPAR⁹; Vermorken et al.¹⁷).

Onderzoekspaarparameter	Chemotherapie + cetuximab	Alleen Chemotherapie	HR/OR (95% BI)
Aantal patiënten (ITT)	222	220	
Responspercentage (ORR: CR + PR)	36	20	OR: 2,33 (1,50 - 3,60)
Ziekte onder controle (%) (DC: CR + PR + SD)	81	60	OR: 2,88 (1,87 - 4,44)
Progressievrije overleving: mediane duur PFS (maanden - 95% BI)	5,6 (5,0 - 6,0)	3,3 (2,9 - 4,3)	HR: 0,54 (0,43 - 0,67)
Algehele overleving: mediane duur OS (maanden - 95% BI)	10,1 (8,6 - 11,2)	7,4 (6,4 - 8,3)	HR: 0,80 (0,64 - 0,99)
Algehele overleving: OS (% overlevenden na 1 jr)	39	31	

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

DC: disease control; HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; OR: odds ratio.

Bij patiënten met een minder goede algehele conditie (Karnovsky PS < 80%) leidde het combineren van cetuximab niet tot een verbetering van de mediane overlevingsduur. Uit een verdere, exploratieve subgroepenanalyse van de effectiviteitsparameters (PFS en OS) bleek dit ook het geval te zijn bij ouderen (> 65 jr), patiënten die met carboplatine waren behandeld, patiënten met een primaire tumor in de larynx of de hypofarynx en voor patiënten bij wie de tumor in beperkte mate was gedifferentieerd. Voor de meeste overige subgroepen was het behandelresultaat vergelijkbaar met het voor de gehele groep bereikte resultaat. Een opvallend goed resultaat werd bereikt bij patiënten bij wie de primaire tumor in de mondholte was gelocaliseerd (HR PFS: 0,34 [0,21-0,55]; HR OS: 0,42 [0,26-0,67])^{9,17}. Hoewel bij alle patiënten EGFR werden aangetoond, bleek de mate van EGFR expressie (receptordichtheid) geen invloed op het behandelresultaat te hebben⁹.

Discussie: bij de behandeling van lokaal teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK leidt het toevoegen van cetuximab aan de combinatie van een platinaverbinding en fluorouracil tot een verbetering van het behandelresultaat ten opzichte van de behandeling met alleen chemotherapie. Dit geldt in het bijzonder wanneer patiënten nog in een goede conditie verkeren en/of jonger zijn dan 65 jaar en als de aandoening in de mondholte is gelocaliseerd^{9,17}.

Hoewel veel onderzoeksresultaten al meer dan 15 jaar oud zijn⁷ (tabel 2), zijn de in het EXTREME onderzoek voor combinatiechemotherapie bereikte resultaten vergelijkbaar met die van eerdere fase III onderzoeken waarin deze werd toegepast. Het responspercentage ligt rond de 30% en bedraagt de mediane overlevingsduur zes tot acht maanden^{1-5,7} (tabel 2). Het naar verhouding lage responspercentage van het EXTREME onderzoek is mogelijk het gevolg van het gebruik van carboplatine bij ongeveer 40% van de patiënten¹⁷. Combinatiechemotherapie met cisplatine en fluorouracil is werkzaam dan monotherapie met cisplatine of methotrexaat^{8,17} (Gibson et al. 2005¹⁸) en lijkt op basis van de resultaten van de meest recente onderzoeken ook iets effectiever te zijn^{17,18}. In vrijwel alle onderzoeken werd het beste behandelresultaat bereikt bij patiënten met een

goede conditie (ECOG/WHO PS 0 of 1; Karnovsky PS > 80%)^{1-5,7}. Bij ouderen wordt de toepassing van intensieve chemotherapie vaak beperkt door de aanwezige co-morbiditeit^{1-5,7} (Argiris et al. 2004²⁵).

Tabel 2. Behandelresultaat van chemotherapie bij patiënten met lokaal teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-halskanker (publicaties na 1990).

Onderzoek	Responspercentage (ORR: CR + PR) (+ % CR/PR/SD)	Mediane Progressievrije Overleving (maanden; 95% BI)	Mediane Overlevingsduur (maanden; 95% BI)	Overleving (% overlevenden na 1 jr)
Cisplatine + 5-FU				
Vermorken et al. 2008 ¹⁷	20 (1/19/41)	3,3 (2,9 - 4,3)	7,4 (6,4 - 8,3)	31
Gibson et al. 2005 ¹⁸	30 (7/23/56)	--	8,7 (6,7 - 12,2)	41 (33 - 51)
Schrijvers et al. 1998 ⁹	47 (11/36/32)	--	6,3	
Clavel et al. 1994 ²⁰	31 (2/29/22)	3,8	6,4	
Forastiere et al. 1992 ²¹	32 (6/26/37)	--	6,6	31 (9 mnd)
Jacobs et al. 1992 ²²	32 (6/25/--)	2,4	5,5 (4,0 - 8,8)	
Liverpool HNK Oncology 1990 ²³	24 (6/18/26)	--	--	
Carboplatine + 5-FU				
Forastiere et al. 1992 ²¹	21 (2/19/42)	--	5,0	30 (9 mnd)
Cisplatine/ carboplatine				
Clavel et al. 1994 ²⁰	15 (3/12/26)	2,7	6,4	
Jacobs et al. 1992 ²²	17 (4/13/--)	2,0	5,0 (4,1 - 7,2)	
Liverpool HNK Oncology 1990 ²³	28 (2/26/22)	--		
		Met hotrexaat		
Schorragel et al. 1995 ²⁴	16 (7/9/31)	--	6	
Forastiere et al. 1992 ²¹	10 (2/8/50)	--	5,6	27 (9 mnd)
Liverpool HNK Oncology 1990 ²³	12 (0/12/26)	--		

Bij meer dan 90% van de patiënten met HHK kan EGF en EGFR overexpressie worden vastgesteld^{4,5}. In retrospectieve analyses bleek overexpressie van EGFR met een slechte prognose te zijn geassocieerd^{4,5,8}. In tegenstelling hiermee was in het EXTREME onderzoek de mate van EGFR overexpressie (receptordichtheid) niet aan het behandelresultaat gerelateerd⁹. De afwezigheid van een dergelijke relatie is ook vastgesteld bij patiënten met colorectale kanker die met cetuximab werden behandeld^{8,9,25}.

Signaaloverdracht van EGFR vindt ondermeer plaats door in het overdrachtssysteem (MAPK route) opgenomen KRAS GTP-ase. Ingeval van colorectale kanker is vastgesteld dat bij ongeveer 40% van de patiënten intrinsiek actief gemuteerd KRAS voorkomt^{8,26,27}. Bij deze patiënten zijn EGFR remmende monoklonale antilichamen als cetuximab en panitumumab niet werkzaam^{8,26,27}. De prognose van patiënten met dergelijke mutaties is ook aanmerkelijk slechter dan die van patiënten bij wie het KRAS gen niet is gemuteerd als vastgesteld door een bepaling van de mutatiestatus van het KRAS gen. Bij HHK verloopt de signaaloverdracht van in de tumoren aanwezige EGFR echter niet via het MAPK systeem en wordt er ook nauwelijks gemuteerd KRAS gevonden^{4,5,8,9}. Bij HHK bestaat er daarom geen relatie tussen het behandelresultaat van cetuximab en de status van het KRAS gen.

Conclusie: Bij patiënten bij wie deze intensieve behandeling kan worden toegepast is de combinatie van cetuximab en chemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil effectiever dan de behandeling met chemotherapie alleen. Het resultaat van de cetuximab bevattende

behandeling is niet afhankelijk van de mate van EGFR overexpressie en de mutatiestatus van het KRAS gen.

4.b. Bijwerkingen

Als gevolg van voornamelijk door chemotherapie veroorzaakte bijwerkingen staakte in beide behandelgroepen ongeveer 20% van de patiënten de behandeling. Van de patiënten bij wie de behandeling met cetuximab werd gestaakt, werd bij 13% ook de chemotherapie gestaakt. Specifiek aan cetuximab toe te schrijven sterfgevallen deden zich tijdens het onderzoek niet voor. In het EXTREME onderzoek zijn alleen ernstige en zeer ernstige of levensbedreigende bijwerkingen geregistreerd. In beide behandelgroepen deden deze zich bij ongeveer de helft van de patiënten voor. De meeste bijwerkingen worden veroorzaakt door de chemotherapeutische behandeling, in het bijzonder door cisplatine. Hematologische bijwerkingen, in het bijzonder neutropenie en anemie, kwamen het meeste voor (10-20%). Eveneens veel voorkomende (5-10%) bijwerkingen waren braken, lusteloosheid, eetlustgebrek, huidreacties (vooral een acné-achtige uitslag), benauwdheid, hypokalemie en hypomagnesiemie^{9,10,17}.

Huidreacties, voornamelijk in de vorm van een acné-achtige uitslag die zich in ernstige gevallen tot 50% of meer van het lichaamsoppervlak kan uitstrekken, zijn kenmerkend voor het gebruik van cetuximab (80-90% van de patiënten). Minder vaak ontstaan verschijnselen als jeuk, droogheid, huidschilfering, overmatige haargroei of nagelaandoeningen (bv. nagelriemontsteking). De meeste huidreacties ontstaan in de eerste drie weken van de behandeling en zijn voorbijgaand van aard. Verdere specifieke bijwerkingen zijn infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (ca. 15%) met als belangrijkste symptomen koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid of kortademigheid. Deze reacties treden vooral kort na de eerste behandeling met cetuximab op. Bij enkele patiënten deden zich ernstige of zeer ernstige infusiegerelateerde reacties voor^{9,10}. Andere specifiek aan cetuximab toe te schrijven bijwerkingen zijn diarree, dehydratie (vooral als gevolg van diarree en/of mondslijmvliesontsteking), longontsteking, hypocalciemie, hypomagnesiemie, sepsis, en septische shock (1-5%)^{9,10}. Het bijwerkingenprofiel van cetuximab in de andere met dit middel bij HHK uitgevoerde onderzoeken was in overeenstemming met dat van het EXTREME onderzoek^{9,10,13-16}.

Conclusie: combinatiechemotherapie met een platinaverbinding en fluorouracil leidt bij veel patiënten tot vaak ernstige bijwerkingen. Het toevoegen van cetuximab aan deze behandeling leidt in beperkte mate tot meer of ernstiger bijwerkingen. Specifiek door cetuximab veroorzaakte bijwerkingen zijn het ontstaan van een acné-achtige huiduitslag, diarree, verstoringen van de elektrolytenbalans en infusiegerelateerde bijwerkingen. Bij minder dan 5% van de met cetuximab behandelde patiënten zijn deze specifieke bijwerkingen ernstig of zeer ernstig. De bijwerkingen van methotrexaat zijn doorgaans minder ernstig dan die van een platinaverbinding.

4.c. Kwaliteit van leven

Met betrekking tot de kwaliteit van leven zijn geen specifieke onderzoeksgegevens beschikbaar.

4.d. Ervaring

Cetuximab is in 2004 geregistreerd voor de behandeling van colorectale kanker. Sinds 2006 is cetuximab ook geregistreerd voor de behandeling van hoofdhalsskanker. Het is onduidelijk hoeveel patiënten wereldwijd met cetuximab, in het totaal maar ook specifiek voor de indicatie hoofdhalsskanker, zijn behandeld. Het is echter aannemelijk, gezien het aantal jaren dat cetuximab geregistreerd is, dat een aanzienlijk aantal patiënten met cetuximab behandeld is.

Conclusie: met cetuximab is voldoende ervaring opgedaan.

4.e. Toepasbaarheid

Het effect van cetuximab bij patiënten met een onvoldoende lever- of nierfunctie is niet onderzocht^{9,10}. Chemotherapie met cisplatine, carboplatine, fluorouracil en methotrexaat vereist een voldoende lever- en nierfunctie^{10,27,28}.

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

29038272 farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK

behandeling worden gestaakt¹⁰.

Bij patiënten met een slechte algemene conditie of een bestaande cardiopulmonaire aandoening is de kans van het optreden van kortademigheid bij de toediening van cetuximab als gevolg van een overgevoeligheid of onderliggende aandoeningen verhoogd. Wanneer interstitiële longziekte wordt vastgesteld, moet met het gebruik van cetuximab worden gestopt¹⁰.

Humane anti-chimerische antilichamen kunnen ontstaan na toediening van monoklonale chimerische antilichamen. In de registratieonderzoeken zijn antilichaamtiters 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 cetuximab¹⁰.

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

4.f. Gebruiksgemak

Cetuximab wordt wekelijks toegediend als intraveneus infuus.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Zie de bijgevoegde kostenprognose.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van cetuximab

6.a. Claim van de fabrikant

Cetuximab in combinatie met platina- en fluorouracil bevattende chemotherapie dient te worden toegepast bij daarvoor in aanmerking komende patiënten met plaatselijk teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofdhalshoofdkanker.

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

De CFH is van oordeel dat het gebruik van cetuximab in combinatie met platina- en fluorouracil bevattende chemotherapie zinvol is bij patiënten met een goede algemene conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnofsky PS > 80%). Het gebruik van deze behandeling wordt beperkt door de mate waarin, ten opzichte van monotherapie met een middel als methotrexaat, zich ernstige bijwerkingen voordoen.

7. CFH-advies

Bij patiënten met een goede algemene conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnofsky PS > 80%) kan cetuximab in combinatie met platina- en fluorouracil bevattende chemotherapie worden toegepast bij de behandeling van plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

8. Literatuur

1. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte- en orofarynxcarcinomen'. CBO, Utrecht 2004 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl).
2. NWHHT/CBO richtlijn 'Hypofarynxcarcinoom'. CBO, Utrecht 2008 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl).
3. NWHHT/CBO conceptrichtlijn 'Larynxcarcinoom'. CBO, Utrecht, 2009 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl).
4. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1143-1154.
5. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet 2008; 371:1695-1709.
6. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemotherapy. Clin Cancer Res 2004; 10:1956-1962.
7. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Sem Oncol 1994; 21:311-319.
8. Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008; 358:1160-1174.

29038272 farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HNK

9. Scientific Information after the cut-off date cetuximab- aanvullend EPAR cetuximab (Erbix®)(rev. 4; 30-10-2006). EMEA, London (www.emea.europa.eu/int/index/indexh1.htm).
10. 1B-tekst cetuximab (Erbix®)(rev. 7; 24-04-2006/01-06-2006). EMEA, London (www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm).
11. Theerasse 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.
12. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm).
13. Bourhis J, Rivera F, Mesia R, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin and carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck J Clin Oncol 2006; 24:2866-2872.
14. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2005; 23:8646-8654 (erratum JCO 2006; 24:724).
15. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck J Clin Oncol 2005; 23:5568-5577.
16. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor monoclonal antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck J Clin Oncol 2005; 23:5578-5587.
17. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-1127.
18. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23:3562-3567.
19. Schrijvers D, Johnson J, Jimenez U, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alpha-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998; 16:1054-1059.
20. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1994; 5:521-526.
21. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1992; 10:1245-1251.
22. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck J Clin Oncol 1992; 10:257-263.
23. Liverpool Head and Neck Oncology Group. A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. Br J Cancer 1990 61:311-315 (+ erratum: Br J Cancer 1990; 62:171).
24. Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1995; 13:1649-55.
25. Argiris A, Li Y, Murphy BA, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:262-268.
26. EPAR cetuximab (Erbix®)(rev. 4; 30-10-2006). EMEA, London (www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm).
27. 1B-tekst panitumumab (Vectibix®)(rev. 4; 10-03-09)(www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm).
28. 1B-tekst methotrexate (versie 2008). CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 oktober 2009.

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

Kostenprognose van opname van cetuximab (Erbix[®]) in de beleidsregel dure geneesmiddelen voor de indicatie eerstelijnsbehandeling van plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor cetuximab (Erbix[®]) voor de indicatie eerstelijnsbehandeling van plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied in 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 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

Indicatie

De CFH is van oordeel dat het gebruik van cetuximab in combinatie met platina- en fluorouracil bevattende chemotherapie zinvol is bij patiënten met een goede algemene conditie (ECOG/WHO Performance Score [PS] 0-1; Karnovsky PS > 80%). Het gebruik van deze behandeling wordt beperkt door de mate waarin, ten opzichte van monotherapie met een middel als methotrexaat, zich ernstige bijwerkingen voordoen.

Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit verschillende kankerregistraties uit 2006 (www.ikcnet.nl) wordt geschat dat er jaarlijks circa 2600 nieuwe gevallen van hoofd-halskanker (HHK) worden gediagnosticeerd. Bij diagnose is 30-40% in het vroege stadium (stadia 0, I en II), 45-50% in het lokaal gevorderde stadium (III-IVA/B; 45-50%) 5-10% in het late stadium waarin de ziekte recidiveert of is gemetastaseerd¹⁻⁵. Bij meer dan de helft van de patiënten met lokaal gevorderd HHK keert de ziekte binnen twee jaar na behandeling in het gebied van de primaire tumor of een daarvan verder afgelegen plaats terug¹⁻⁵. Dat betekent dat ongeveer 25-35% van alle patiënten uiteindelijk plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK krijgt; in het totaal betekent dat tussen 650 en 910 patiënten per jaar. In het farmacotherapeutisch rapport (29038272) wordt aangegeven dat niet alle patiënten met plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK in aanmerking komen voor behandeling met een combinatie van cetuximab en chemotherapie. De resultaten uit het EXTREME onderzoek⁶ laten zien dat bij patiënten met een minder goede algemene conditie (Karnovsky PS < 80%) het toevoegen van cetuximab aan de chemotherapeutische behandeling niet tot een verbetering van het behandelresultaat leidde. Dit was ook het geval bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) en bij patiënten met een primaire tumor in hypofarynx en patiënten bij wie de tumor beperkt gedifferentieerd was. Op basis van de verdeling van deze subgroepen over de totale populatie (EXTREME onderzoek)⁶ kan worden aangenomen dat tussen 25-50% van deze patiënten in aanmerking komt voor behandeling met de combinatie van cetuximab en chemotherapie; dat betekent deze behandeling jaarlijks bij 163 tot 455 patiënten zal plaatsvinden.

29062566 kostenprognose cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK

Dosering en duur van het gebruik

Cetuximab wordt eenmaal per week middels intraveneuze infusie toegediend. De eerste maal wordt 400 mg/m² toegediend, de daarop volgende weken 250 mg/m². De behandeling duurt circa 18 weken (gemiddelde behandelduur volgens het EXTREME ONDERZOEK)⁶.

Kosten

Cetuximab kost € 219,73 per 100 mg of €1099 per 500 mg. Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,75 m² bedraagt de onderhoudsdosering van 250 mg/m² 437,5 mg per week. Eenmaal geopend kan de flacon cetuximab maximaal 24 uur bewaard worden in de koelkast. Omdat voor een dosis van 437,5 mg 1 flacon met 500 mg cetuximab nodig is, is er in de praktijk mogelijk sprake van enige spillage. Per dosis bedragen de kosten voor onderhoudsbehandeling met cetuximab hiermee € 1.099,-. Voor de initiële dosis zijn waarschijnlijk 1 flacon 500 mg en 2 flacons 100 mg voldoende. De kosten hiervan bedragen € 1.538. Een behandelkuur van 18 weken kost per gemiddelde patiënt met een lichaamsoppervlakte van 1,75 m² € 21.320,-

3. Kostenprognose

In totaal komen jaarlijks tussen de 163 en 455 patiënten met plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK in aanmerking voor behandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie. Bij een gemiddelde behandelduur van 18 weken en uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,75 m² bedragen de kosten per complete behandeling circa € 21.320,-. De totale kosten bedragen voor deze patiëntengroep van 163 tot 455 patiënten tussen € 3.5 en 9.7 miljoen. Het gebruik van cetuximab in combinatie met chemotherapie bij de behandeling van patiënten met plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK voldoet hiermee aan het kostencriterium.

4. Referenties

1. NWHHT/CBO richtlijn 'Larynxcarcinoom'. CBO, Utrecht, 2000 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl)
2. NWHHT/CBO richtlijn 'Mondholte- en orofarynxcarcinomen'. CBO, Utrecht 2004 (www.nwhht.nl / www.cbo.nl).
3. NWHHT/CBO conceptrichtlijn 'Hypofarynxcarcinoom' NWHHT 2006 (www.nwhht.nl).
4. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1143-1154.
5. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet 2008; 371:1695-1709.
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-1127.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 oktober 2009.

Vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix[®]) bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-hals kanker.

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor cetuximab (Erbix[®]) bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-hals kanker (HHK).

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van cetuximab bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-hals kanker (HHK).
Patiëntpopulatie	Nederlandse patiënten met teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK. Specifieke inclusiecriteria zijn ouder dan 18 jaar; meetbare ziekte; ongeschikt voor lokale behandeling; adequate hematologische, nier- en leverfunctie; Karnofsky score > 70 bij start uitkomstenonderzoek; Informed consent; en niet eerder behandeld met monoklonaal tegen EGFR receptor. Patiënten kunnen worden geëxcludeerd omdat ze geopereerd of bestraald worden binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie; voorafgaande chemotherapie hebben ontvangen; nasopharynx carcinoom hebben of gelijktijdig een andere antikankerbehandeling ontvangen.
Vergelijkende behandeling	Cetuximab in combinatie met een platinaverbinding en fluorouracil wordt vergeleken met de combinatie van een platinaverbinding en fluorouracil alleen.
Effectiviteit	Het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).
Kosten	Direct medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
Model	Er wordt gebruikt gemaakt van een Markov model met drie gezondheidstoestanden; stabiele ziekte, progressie en dood. Dit model is ontwikkeld op basis van de gegevens uit de EXTREME studie; overgangskansen zijn bepaald op basis van een Weibull transformatie van de patientengegevens over progressieve- en totale overleving.
Tijdshorizon	De tijdshorizon is niet exact gedefinieerd.
Doelmatigheidsindicatie	Indien cetuximab in combinatie met chemotherapie wordt vergeleken met chemotherapie alleen is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) €103.000 per gewonnen levensjaar en de IKUR €135.000 per QALY. Informatie over gevoeligheidsanalyses is incompleet. Het is onduidelijk welke parameters kritisch zijn in de schatting van de IKER en IKUR.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van cetuximab bij de indicatie teruggekeerd en/of gemetastaseerde HHK wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid***

Het uitkomstenonderzoek richt zich met name op het verzamelen van alle gegevens in patiënten die behandeld worden voor teruggekeerd en/of gemetastaseerde HHK. Het uitkomstenonderzoek, en een bijbehorende patiëntenregistratie, zal echter nog moeten worden besproken in één van de komende vergaderingen van de Nederlandse Werkgroep hoofd-hals tumoren (NWHHT). In de patiëntenregistratie worden, met behulp van een case report form (CRF), gegevens verzameld over behandeling, conditie van de patiënt, effectiviteit van behandeling (totale overlevingsduur, progressievrije overleving, response rate en kwaliteit van leven), bijwerkingen en directe kosten.

***Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing***

Dit is niet nader gedefinieerd.

***Duur
gegevensverzameling***

Naar verwachting zal gedurende 2,5 jaar gegevens worden verzameld.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

- De bereidwilligheid van ziekenhuizen en betrokken specialisten en afdelingen om de te participeren in de patiëntenregistratie;
- De mogelijkheid om retrospectief gegevens te verzamelen over de vergelijkende behandeling met methotrexaat is volgens de aanvrager beperkt;
- De onmogelijkheid om een gerandomiseerde studie op te zetten vanwege ethische redenen

***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.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab voor de indicatie teruggekeerd en/of gemetastaseerde HHK onvoldoende is uitgewerkt. De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- onvoldoende beschrijving van een doelmatigheidsindicatie;
- onduidelijkheid over de uitvoering van het uitkomstenonderzoek;
- beschrijving van de methode voor de kwaliteit van leven bepaling is onduidelijk;
- ontbrekende toelichting op het elektronische model;
- onduidelijkheid over hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit te berekenen;
- onvoldoende informatie over gevoeligheidsanalyses.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van cetuximab (Erbix[®]) bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde hoofd-hals kanker (HHK). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, 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. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over de doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. 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, 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 onderzoeksvorstel.

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 bij de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Er is geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid. Om die reden is er een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van cetuximab uitgevoerd in PubMed en EMBASE met zoektermen 'Erbix', of 'cetuximab' EN 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' EN 'SCCHN' of 'squamous cell carcinoma head neck' EN 'metastatic' of 'recurrent' op 6 juni 2009 uitgevoerd. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitsstudies voor cetuximab voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK gepubliceerd. Daarnaast heeft een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database niet geleid tot additionele referenties.

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 cetuximab 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 doeltreffende toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van cetuximab voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK in 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

29062402 vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van cetuximab voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK 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 vooral 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 voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie niet beschreven maar heeft alsnog een elektronische versie van een doorrekening van de resultaten van de EXTREME studie⁴ toegevoegd. Deze doorrekening is niet verder toegelicht. Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek voor cetuximab voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK richt zich met name op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=3 jaar.

Conclusie: De aanvrager dient een doelmatigheidsindicatie te beschrijven; indiening van een elektronisch model zonder een handleiding en/of beschrijving is onvoldoende. Tevens dient de aanvrager te beschrijven hoe het uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de doeltreffende toepassing te onderzoeken.

4. Doelmatigheidsindicatie

Hoewel de aanvrager de doelmatigheidsindicatie niet heeft beschreven, wordt in de doelmatigheidsindicatie het ingediende model met de bijbehorende resultaten toegelicht en becommentarieerd.

Er wordt gebruik gemaakt van een Markov model dat is gebaseerd op data uit de EXTREME studie⁴. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het model zijn summier beschreven in de meegeleverde elektronische versie van het model. De aanvrager geeft aan dat dit model de basis zal zijn voor de berekening op t=3. Specifieke informatie over hoe het model wordt aangepast, ontbreekt echter.

4.1 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op de EXTREME studie. Het betrof met name mannelijke (90%) patiënten (mediane leeftijd 57 jr) met lokaal teruggekeerde (53,5%) en/of gemetastaseerde (46,5%) HHK (stadium IV; ca. 75%) en een nog redelijke tot goede conditie (Karnovsky PS 80% [ca. 40%], 90% [ca. 30%] of 100% [ca. 17%]) deel^{4,5}. Meer dan 90% was eerder met radiotherapie (85%), chirurgie (60-65%), chemotherapie (35-40%) of chemoradiatie (ca. 30%) behandeld. Bij 60-65% had de eerdere behandeling tot het verdwijnen van de ziekte geleid (CR). De gemiddelde ziekteduur vanaf de eerste diagnose bedroeg iets meer dan twee jaar.

4.2 Vergelijkende behandeling

In het elektronische model is cetuximab, in combinatie met cisplatine of carboplatine en fluorouracil vergeleken met de combinatie met cisplatine of carboplatine en fluorouracil.

4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De primaire uitkomstmaten zijn het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaren (QALY).

Het totale aantal gewonnen levensjaren is berekend op basis van een Weibull extrapolatie van de uitkomsten van de EXTREME studie. Het is onduidelijk of deze Weibull resultaten zijn gevalideerd met behulp van de patiëntenresultaten uit de EXTREME studie. QALY's zijn geschat doordat EORTC scores uit de EXTREME studie zijn omgezet naar utiliteiten. Deze omzetting ('mapping') is niet beschreven. Opvallend is dat voor het gezondheidsstadium 'stabiele ziekte' behandelafhankelijk utiliteiten zijn vastgesteld, terwijl deze in het gezondheidsstadium 'progressieve ziekte' behandelafhankelijk zijn. De aanvrager geeft aan dat op een dergelijke manier mogelijk extra effecten van de behandeling op kwaliteit van leven worden meegenomen en dat daarom aparte disutiliteiten voor de bijwerkingen niet hoeven worden vastgesteld.

Alleen de directe kosten binnen de gezondheidszorg worden opgenomen in het model, namelijk de kosten van de behandeling en andere medische handelingen die relevant zijn voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerde HHK. Zorgconsumptie is gebaseerd op verschillende bronnen:

- gegevens uit de EXTREME studie;
- een niet nader gedefinieerde adviesraad;
- een niet nader gedefinieerde studie van Hopper uit 2004.

Vervolgens wordt gebruik gemaakt van Engelse data om de kosten voor zorgconsumptie in ponden te berekenen.

4.4 Tijdschhorizon

De exacte tijdschhorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is niet beschreven.

4.5 Model

Modelstructuur

Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'stabiele ziekte/respons', 'progressie' en 'dood'. Onder de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte/respons' vallen patiënten waarbij in elk geval geen sprake is van toename van de 'index lesies'. Er mogen ook geen nieuwe lesies ontstaan. Een patiënt komt in de gezondheidstoestand 'progressie' indien er sprake is 25% of meer toename in de SOPD¹ van de index lesies of dat er nieuwe lesies ontstaan. De cycluslengte bedraagt 3 weken. Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte' en in volgende modelcycli kunnen de patiënten blijven in de huidige gezondheidstoestand of overgaan naar de twee andere gezondheidstoestanden. Patiënten ontvangen cetuximab in combinatie met chemotherapie of chemotherapie alleen gedurende de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte'. Zodra patiënten overgaan naar de gezondheidstoestand 'progressie' ontvangen zij enkel nog palliatieve chemotherapie.

Overgangskansen

De overgangskansen en de tijd tussen de overgang van de beste respons tot progressieve ziekte dan wel dood zijn bepaald op basis van een Weibull extrapolatie van de gegevens uit de EXTREME studie.

Modelaanname

Deze zijn niet in detail beschreven.

Gevoeligheidsanalyses

Hoewel het elektronisch model mogelijkheden biedt om verschillende gevoeligheidsanalyses uit te voeren worden deze niet in detail besproken. Univariate gevoeligheidsanalyses worden niet beschreven. In het model is een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd. De aanvrager doet echter geen uitspraak over welke parameters mogelijk kritisch zijn bij de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) en incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR).

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Tabel 1: Bepalingen totale aantal incrementele levensjaren en QALY's en de incrementele kosteneffectiviteits- en kostenutiliteitsratio voor cetuximab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met chemotherapie alleen.

	levensjaren	QALY's
totaal incrementeel	0,187	0,142
ratio (IKER of IKUR)	€103.043 (£90.833)	€135.602 (£119.534)

Conclusie: De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie onvoldoende uitgewerkt. Belangrijkste redenen zijn:

- de beschrijving van het elektronisch model ontbreekt;
- de analyse is niet vertaald naar de Nederlandse situatie;

¹som van de producten van de diameters van de index lesies

29062402 vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK

- in het Markov model is geen gezondheidsstatus opgenomen waarbij de patiënt respons vertoont op de behandeling, alleen stabiele ziekte is opgenomen.
- ook is het onduidelijk hoe de in het model beschreven gezondheidsstadia behandelafhankelijke utiliteiten hebben;
- de resultaten van de Weibull extrapolatie voor progressievrije- en totale overleving zijn niet gevalideerd;
- het is onduidelijk hoe de utiliteiten zijn berekend op basis van de EORTC scores;
- de beschrijving van de verzameling van zorgconsumptiegegevens is incompleet, sommige bronnen zijn niet verifieerbaar;
- de onderliggende modelaannames zijn niet beschreven;
- de univariate gevoeligheidsanalyses zijn niet beschreven;
- er is geen inzicht in mogelijke kritische parameters.

5. Uitkomstenonderzoek

Het door de aanvrager beschreven uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab voor de indicatie teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK in de dagelijkse praktijk vast te stellen. Het uitkomstenonderzoek richt zich met name op het verzamelen van alle gegevens in patiënten die behandeld worden voor teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK. Het uitkomstenonderzoek, en een bijbehorende patiëntenregistratie, zal worden besproken in één van de komende vergaderingen van de Nederlandse Werkgroep hoofd-hals tumoren (NWHHT). Het is echter nog onduidelijk of NWHHT akkoord zal gaan met de deelname aan dit uitkomstenonderzoek.

5.1. Patiëntenpopulatie

Nederlandse patiënten met teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK zullen worden geïnccludeerd in dit uitkomstenonderzoek. Specifieke inclusiecriteria zijn:

- ouder dan 18 jaar;
- meetbare ziekte;
- ongeschikt voor lokale behandeling;
- adequate hematologische, nier- en leverfunctie;
- Karnofsky score > 70 bij start uitkomstenonderzoek;
- Informed consent;
- niet eerder behandeld met monoklonaal tegen EGFR receptor.

Tevens zijn er een aantal redenen waarom patiënten kunnen worden geëxcludeerd:

- operatie of bestraling binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie;
- voorafgaande chemotherapie (tenzij als onderdeel van de behandeling van een lokaal gevorderd ziekteproces > 6 maanden voor inclusie);
- nasopharynx carcinoom;
- andere gelijktijdig uitgevoerde antikankerbehandeling.

De aanvrager geeft aan dat 150 patiënten zullen worden geïnccludeerd in dit uitkomstenonderzoek.

5.2. Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bestaat uit methotrexaat monotherapie.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid

Gegevens zullen worden verzameld via de te opzetten patiëntenregistratie.

De volgende gegevens worden in de patiëntenregistratie, met behulp van een case report form (CRF), verzameld:

- behandeling (inclusief medicatie die niet direct wordt ingezet voor de behandeling van teruggekeerde en/of gemetastaseerde HHK);
- conditie van de patiënt (oa. door lichamelijk onderzoek);
- effectiviteit van behandeling. Belangrijkste eindpunten zijn:
 - totale overlevingsduur;
 - progressievrije overleving (oa met behulp van CT-scan);
 - response rate (oa met behulp van CT-scan);
 - kwaliteit van leven. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de EORTC H&N QoL 35 en de QLQ-C15 PAL vragenlijst die vanaf de start van het onderzoek elke twee cycli (6 weken) tot

29062402 vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix[®]) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK

aan progressie worden ingevuld. Ook na progressie zal ook kwaliteit van leven worden bepaald. In een ander gedeelte van het dossier wordt ook de EQ-5D genoemd, het is echter onduidelijk in hoeverre ook deze vragenlijst zal worden gebruikt.

- veiligheid (bijwerkingen);
- directe kosten. Belangrijke kostenposten zijn:
 - chemotherapie;
 - andere medicatie;
 - toedieningskosten;
 - behandeling bijwerkingen;
 - beeldvorming (met name CT-scan);
 - routine diagnostiek;
 - palliatieve behandeling.

De aanvrager geeft aan dat indirecte kosten, zoals productiviteitskosten, voor deze groep van patiënten met een gemiddelde levensduur van 6 tot 8 maanden, niet relevant zijn.

5.4 Model

De aanvrager verwijst naar het model, gebaseerd op de EXTREME studie, zoals dat in de doelmatigheidsindicatie is beschreven. Het is echter onduidelijk welke gegevens uit het uitkomstenonderzoek in het model zullen worden opgenomen op t=3.

5.5 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de incrementele kosteneffectiviteit op basis van het EXTREME model en gegevens uit het uitkomstenonderzoek wordt vastgesteld. Details over manier waarop de gegevens uit het uitkomstenonderzoek in het model worden gebruikt ontbreken.

5.6 Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

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

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek onvoldoende is. De belangrijkste redenen voor dit oordeel zijn:

- de bijdrage van beroepsgroep, de NWHHT, is onzeker. Het is dan ook onduidelijk in hoeverre de voorgestelde onderzoeksaanvraag haalbaar is.
- de aanvrager heeft niet beschreven hoe de gegevens uit EORTC H&N QoL 35 en de QLQ-C15 PAL vragenlijsten worden omgezet in utiliteiten, bovendien is de CFH van oordeel dat utiliteiten met name met behulp van een EQ-5D vragenlijst dienen te worden vastgesteld;
- het is onduidelijk hoe de gegevens uit dit uitkomstenonderzoek worden gebruikt om het farmaco-economische rekenmodel vullen;
- Het is onduidelijk op welke manier gevoeligheidsanalyses worden uitgevoerd.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

Gezien het feit dat de patiëntenregistratie nog moet worden besproken in de NWHHT is de uitvoering van het voorgestelde uitkomstenonderzoek in principe nog onzeker.

De aanvrager geeft de volgende knelpunten en/of randvoorwaarden aan:

- De bereidwilligheid van ziekenhuizen en betrokken specialisten en afdelingen om te participeren in de patiëntenregistratie. Een nagekomen reactie van de NWHHT geeft aan dat ze op basis van de huidige opzet van het doelmatigheidsonderzoek niet willen meewerken;
- De mogelijkheid om retrospectief gegevens te verzamelen over de vergelijkende behandeling met methotrexaat is volgens de aanvrager beperkt;
- De onmogelijkheid om een gerandomiseerde studie op te zetten vanwege ethische redenen

Conclusie: De CFH onderschrijft het eerste knelpunt, de twee andere knelpunten acht de CFH minder relevant.

7. Bestaand en lopend onderzoek

29062402 vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix®) voor plaatselijk teruggekeerd en/of gemetastaseerd HHK

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.

8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab voor de indicatie teruggekeerd en/of gemetastaseerde HHK onvoldoende is uitgewerkt. De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- onvoldoende beschrijving van een doelmatigheidsindicatie;
- onduidelijkheid over de uitvoering van het uitkomstenonderzoek;
- beschrijving van de methode voor de kwaliteit van leven bepaling is onduidelijk;
- ontbrekende toelichting op het elektronische model;
- onduidelijkheid over hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit te berekenen;
- onvoldoende informatie over gevoeligheidsanalyses.

9. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 2006;06/241. 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. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
5. Scientific Information after the cut-off date cetuximab- aanvullend EPAR cetuximab (Erbix®)(rev. 4; 30-10-2006). EMA, editor. 2006. London.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 oktober 2009.