

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
11 juli 2011

Ons kenmerk
ZA/2011058549

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
cetuximab (Erbix[®])

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake cetuximab (Erbix[®]) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' bij CVZ gedeponneerd in een brief van 23 november 2010 (10000901/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van cetuximab (Erbix[®]) bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gen.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gaat de toevoeging van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie gepaard met een verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur. Toevoeging van cetuximab aan irinotecan-, oxaliplatine-, en/of fluorouracil (5-FU of capecitabine)-bevattende schema's kan echter de toxiciteit van de chemotherapie vergroten. Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal-carcinoom heeft cetuximab in combinatie met één van de chemotherapie schema's FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen deze chemotherapie.

Naar schatting komen jaarlijks ongeveer 2.200 patiënten voor de eerste lijnsbehandeling met cetuximab in aanmerking. Het grootste deel van deze patiënten ontvangt CAPOX al dan niet in combinatie met bevacizumab, waarbij het niet duidelijk is welk percentage patiënten deze groep omvat. Van de resterende patiënten ontvangt ongeveer 80% cetuximab in combinatie met FOLFOX-4 en 20% cetuximab in combinatie met FOLFIRI. De totale jaarlijkse kosten voor de eerste lijnsbehandeling met cetuximab bedragen maximaal 60 miljoen euro. De kostenprognose van cetuximab voor de eerste lijnsbehandeling voldoet aan het kostencriterium.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab onvoldoende is, met name de uitwerking van het uitkomstenonderzoek is ontoereikend. De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- Onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek voor cetuximab en de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandelingen.
- Er wordt geen brede gegevensverzameling middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek') voorgesteld.
- Het gebruik, de betrouwbaarheid en de kosten van de diagnostische test voor de selectie van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met het KRAS wild type gen wordt niet gerapporteerd in het uitkomstenonderzoek.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe kwaliteit van leven (QALY) zal worden berekend.
- Het maatschappelijk perspectief wordt niet gehanteerd. In het uitkomstenonderzoek dienen gegevens uit alle relevante kostencategorieën verzameld te worden.
- Het behandelingsalgoritme in het t=0 model, en het hierop gebaseerde t=4 model, is niet gevalideerd voor Nederland.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets niet is opgesteld conform de leidraad voor uitkomstenonderzoek van het CVZ. Centraal in dit oordeel staat het gebrek aan concrete uitwerking van het traject. Daardoor kan de CFH zich geen duidelijk oordeel vormen over de haalbaarheid en uitvoerbaarheid van het door de aanvrager voorgestelde uitkomstenonderzoek. Tevens bestaat twijfel over de participatie van de beroepsgroep in een dergelijk onderzoek. Het is eerder voorgekomen dat de CFH de vraagstelling doelmatigheidstoets als onvoldoende bestempelde. Toen oordeelde de CFH echter dat de vraagstelling doelmatigheidstoets wel was opgesteld conform de leidraad.

Om deze redenen geeft CVZ de NZa het advies cetuximab voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gen niet op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen te plaatsen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

cc. Drs. H. Kemna, (NVZ)

Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie 'eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie en wild-type KRAS'

Geneesmiddel [toedieningsvorm] Cetuximab oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie. "Erbix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen in combinatie met chemotherapie, of als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen." Hier is alleen de behandeling in combinatie met chemotherapie relevant.

Dosering. 400 mg cetuximab/m² eenmalig, gevolgd door 250 mg/m² eenmaal per week

Werkingsmechanisme. Cetuximab, een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam, bindt specifiek aan de EGFR, remt de werking daarvan en stimuleert de antilichaamafhankelijke celgedieerde cytotoxiciteit. Mutaties van het *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue* (KRAS)-gen leiden tot constitutieve activering met versterkte proliferatie, celoverleving en angiogenese.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gaat de toevoeging van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie zoals FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX gepaard met een significante verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur. In het geval van FOLFIRI bedroegen deze respectievelijk 3,5 en 1,5 maanden. Over de combinatie van cetuximab met CAPOX als eerstelijnsbehandeling zijn beperkte gegevens beschikbaar. Een indirecte vergelijking laat zien dat de resultaten met cetuximab in combinatie met CAPOX of CAPIRI vergelijkbaar zijn aan cetuximab in combinatie met FOLFOX of FOLFIRI. Het is daarom aannemelijk dat cetuximab ook in combinatie met CAPOX of CAPIRI effectiever is dan CAPOX of CAPIRI alleen.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen van cetuximab bestaan vooral uit soms ernstige huid- en infusiereacties en daarnaast frequentere en ernstiger bijwerkingen van de chemotherapie, die vaker aanleiding geven tot dosisreducties van de chemotherapie. De combinatie van cetuximab met capecitabine-bevattende chemotherapie leidt tot andere bijwerkingen dan de combinatie met fluorouracil-bevattende chemotherapie.

Ervaring. De ervaring met cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom is voldoende. De ervaring met CAPIRI, CAPOX, FOLFIRI en FOLFOX is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid wordt beperkt door overgevoeligheid, immunosuppressie en interacties met chemotherapie die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met de chemotherapie waarvoor het is onderzocht is ongeveer gelijk aan die van de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieschema's.

Eindconclusie. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gaat de toevoeging van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie gepaard met een verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur. Toevoeging van cetuximab aan irinotecan-,

oxaliplatine-, en/of fluorouracil (5-FU of capecitabine)-bevattende schema's kan echter de toxiciteit van de chemotherapie vergroten. Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom heeft cetuximab in combinatie met één van de chemotherapie schema's FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen deze chemotherapie.

1. Aandoening

Symptomen. Klachten die passen bij colorectaal carcinoom zijn bloedverlies per anum, ijzergebreksanemie, veranderd defecatiepatroon met alarmsymptomen, en een palpabele verdachte afwijking. Diagnostische technieken zijn endoscopie, colon röntgenfoto met bariumcontrast, computer tomografie-(CT-)scan, 'magnetic resonance imaging' (MRI) en positron emissie tomografie-CT (PET-CT).¹ Over screening op darmkanker is in Nederland nog geen definitief besluit genomen.^{2,3}

Ontstaanswijze. Colorectale adenomen worden algemeen als voorlopers van colorectaal carcinoom worden beschouwd. Het dieet is de belangrijkste etiologische factor, gevolgd door roken. Andere risicoverhogende factoren zijn o.a. inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) en een voorgeschiedenis van een eerdere maligniteit. Chronisch gebruik van aspirine en postmenopauzale blootstelling aan oestrogenen en progesteron kunnen het risico op colorectaal carcinoom verlagen. Bij 5-10% van de gevallen speelt erfelijkheid een rol.⁴

Prevalentie/incidentie. Colorectaal carcinoom wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 11.000 patiënten vastgesteld. 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 vergrijzing neemt het aantal nieuwe ziektegevallen toe. Bij mannen staat colorectaal carcinoom, qua incidentie, op de derde plaats na prostaat- en longkanker. Bij vrouwen staat het op de tweede plaats, na borstkanker.^{1,5} De mediane leeftijd van patiënten met colonkanker bij diagnose is 72 jaar, terwijl <10% van de patiënten in trials ouder is dan 70.⁴

Ernst en prognose. De vijfjaarsoverleving bij patiënten in Nederland met een colon- of rectumcarcinoom bedraagt respectievelijk 59 en 61% (gegevens bijgewerkt tot 2008).⁵ De TNM-stadiëring (vijfde editie in Nederland gebruikelijk) geeft de belangrijkste informatie over de prognose.⁶ Bij stadium I-II is er sprake van een lokaal proces zonder uitzaaiingen in regionale lymfklieren. Bij stadium III zijn er lymfklier uitzaaiingen en in stadium IV is er sprake van metastasen. Bij stadium IV colorectaalcarcinoom is de mediane overlevingsduur zonder behandeling ongeveer 8 maanden met een 5-jaarsoverleving van 5%.^{6,7}

KRAS-mutaties. Bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom varieert de incidentie van KRAS-mutaties van 30 tot 50%.⁸ Een aantal studies heeft laten zien dat een gemuteerd KRAS-gen is gecorreleerd met een slechte prognose en geassocieerd met het ontbreken van respons op EGFRremmers.⁸⁻¹⁰ De reden hiervoor ligt in het feit dat bij een gemuteerd KRAS-gen stimulatie via de EGFR niet nodig is voor activering van de RAS/RAF/MAPK kinase pathways, en EGFR-remmers derhalve geen effect zullen hebben. Recent zijn ook mutaties in het BRAF gen en andere biomarkers onderkend als prognostisch relevant in de Europese en Amerikaanse richtlijnen, maar deze maken (nog) geen deel uit van de geregistreerde indicatie van cetuximab.^{8,11}

Behandeling. Algemeen. De standaardbehandeling voor het colon- en rectumcarcinoom stadium I-III bestaat uit radicale chirurgische resectie. Om de regionale lymfklierstatus adequaat te kunnen beoordelen moeten ten minste 12 lymfklieren histologisch worden onderzocht.^{4,6} Bij het resectabele rectumcarcinoom wordt standaard een preoperatieve bestraling uitgevoerd ter vermindering van de kans op een lokaal recidief.⁶ De waarde van adjuvante chemotherapie is hierbij nog onderwerp van discussie.

Gemetastaseerde ziekte. De behandeling van stadium IV colorectaal carcinoom is in opzet palliatief.¹ Niettemin laat een meta-analyse van trials zien dat palliatieve chemotherapie gepaard ging met een verbetering in de mediane overlevingsduur van minimaal 3,7 maanden.⁷ Sinds 1990

wordt bij het stadium III coloncarcinoom standaard adjuvante chemotherapie gegeven, die lange tijd heeft bestaan uit fluorouracil (5-FU) en folinezuur (Leucovorine, LV), die als bolus werden gegeven op 5 achtereenvolgende dagen, eenmaal per maand, gedurende 6 maanden.⁶ Behandeling met 5FU gaat gepaard met bijwerkingen als diarree en haaruitval en het folinezuur wordt meegegeven om de bijwerkingen te beperken. De nieuwere één- of tweedaagse infusieschema's samen met de eerstelijns combinatiebehandelingen met irinotecan (folinezuur, 5-fluorouracil [bolus + continue infusie], irinotecan = FOLFIRI) en oxaliplatine (folinezuur, 5-fluorouracil [bolus + continue infusie], oxaliplatine = FOLFOX) worden beter verdragen. De komst van deze schema's heeft waarschijnlijk bijgedragen tot de naar verhouding grote toename in de algehele overlevingsduur van één naar twee jaar.^{1,12,13} Het is echter mogelijk dat het waargenomen gunstige effect op de totale overleving mede het gevolg is geweest van latere (tweedelijns) therapie.¹ Toevoeging van irinotecan of oxaliplatine leidt tot een toename van bijwerkingen (zoals diarree). Daarnaast zijn orale fluoropyrimidines als capecitabine (Xeloda®) en tegafur beschikbaar gekomen.¹² De effectiviteit van capecitabine bij stadium IV colorectaalcarcinoom is vergelijkbaar met die van chemotherapie (zowel 5FU-LV-schema's als FOLFOX) maar capecitabine wordt beter verdragen.^{1,14-18} Met name geeft CAPOX, in vergelijking met 5FU-LV, minder diarree en haaruitval maar wel vaker neurosensibele toxiciteit, braken en hand-voetsyndroom. Daarom wordt capecitabine in combinatie met oxaliplatine (CAPOX ofwel XELOX) of met irinotecan (CAPIRI) tegenwoordig vaak in plaats van schema's als FOLFOX en FOLFIRI toegepast. Patiënten die de vaak ernstige bijwerkingen van intensieve combinatiechemotherapie niet verdragen, worden vaak behandeld met fluorouracil (eventueel in combinatie met bevacizumab), of met capecitabine als monotherapie.^{1,4} Voorts bestaat er nog discussie over de meerwaarde van sequentiële therapie: FOLFOX gevolgd door FOLFIRI of andersom.¹⁹

Combinatie met anti-VEGF (bevacizumab) of anti-EGFR (cetuximab, panitumumab)

De eerstelijnscombinatietherapie kan voorts gecombineerd worden met geneesmiddelen die de Epidermale Groeifactor receptor (EGFR) of de Vasculaire Endotheliale Groei Factor (VEGF) blokkeren. Zo kan het monoklonale antilichaam bevacizumab, dat gericht is tegen VEGF, worden toegevoegd aan FOLFOX als eerstelijnsbehandeling bij een niet-resecteerbare gemetastaseerde tumor. Door eerstelijns chemotherapie (FOLFIRI of 5FU-LV voor patiënten voor wie irinotecan minder geschikt was) te combineren met bevacizumab is in een meta-analyse van drie trials een toename van de mediane overlevingsduur in de eerste lijn met 3,7 maanden (16,6 in plaats van 12,9 maanden) waargenomen.²⁰ Dit resultaat is ook in de landelijke VIKC richtlijn opgenomen.¹ Hierin waren echter nog niet de resultaten van een recentere grote studie betrokken, waarbij chemotherapie (FOLFOX of CAPOX) werd gecombineerd met bevacizumab versus chemotherapie met placebo. In dit laatste onderzoek werd het overlevingsvoordeel met bevacizumab niet bevestigd en kon slechts een geringe toename van de progressievrije overleving worden aangetoond²¹ wat voor de NVMO Commissie BOM aanleiding was in haar herziene advies een terughoudende opstelling te kiezen ten aanzien van bevacizumab²².

De monoklonale antilichamen cetuximab en panitumumab zijn gericht tegen de EGFR. Toepassing van cetuximab in combinatie met chemotherapie in de adjuvante setting ging niet met een overlevingsvoordeel gepaard, wel met een toename van de toxiciteit.²³ Bij derdelijns-toepassing bij patiënten met een wild-type KRAS-gen is met cetuximab en met panitumumab een verbetering in progressievrije en algehele overleving beschreven.²⁴ De landelijke VIKC richtlijn (2008) en de richtlijn van de Dutch Colorectal Cancer Group DCCG uit 2008 geven geen aanbevelingen met betrekking tot eerstelijns-toepassing van deze nieuwere middelen. In de recentere Amerikaanse richtlijn van NCCN wordt als eerstelijns-therapie van het niet-resecteerbare gemetastaseerd colorectaal carcinoom geadviseerd om te starten met hetzij FOLFIRI al dan niet in combinatie met bevacizumab. Voor patiënten met een wild-type KRAS-gen komt in aanmerking hetzij FOLFIRI in combinatie met cetuximab, hetzij monotherapie met panitumumab.¹¹ Dit advies geldt alleen voor patiënten die in de 12 voorafgaande maanden adjuvant behandeld waren geweest met FOLFOX; overige patiënten moeten behandeld worden met chemotherapie of (indien mogelijk) resectie.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Zoals hierboven aangegeven zijn er meerdere combinatieschema's mogelijk voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Gezien de geregistreerde indicatie van cetuximab is het essentieel dat er vooraf typering van de KRAS status

heeft plaatsgehad, waarbij alleen patiënten met niet-gemuteerd KRAS (KRAS wild type) in aanmerking komen voor behandeling met cetuximab. De meest voor de hand liggende vergelijkende behandelingen waarmee cetuximab-bevattende schema's vergeleken dienen te worden, zijn CAPOX, CAPIRI, FOLFOX en FOLFIRI, waarbij deze schema's eventueel kunnen worden aangevuld met bevacizumab.

Voor de therapeutische waardebeoordeling is het, gezien de geregistreerde indicatie van cetuximab, van belang dat er onderzoek is verricht binnen de groep met wild-type KRAS. Het is inmiddels duidelijk geworden dat de aanwezigheid van EGFR-expressie bij immunohistochemische bepaling van het tumorweefsel minder van prognostisch belang is, ondanks dat dit deel uitmaakt van de geregistreerde indicatie.²⁵

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 1 februari 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: cetuximab, Erbitux, metastatic, colorectal carcinoma, colorectal cancer, colon cancer, KRAS, Kirsten Rat Sarcoma. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en publicatiejaar [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-up-duur	uitkomst-maten	Kans op bias, toelichting
		aantal	kenmerken				
Van Cutsem 2009 ²⁶	open-label gerandomiseerd fase III 'CRYSTAL' (A2)	1.198*	onbehandelde mCRC, niet resectabele metastasen	cetuximab+FOLFIRI vs. FOLFIRI**	tot progressie/onacceptabele toxiciteit (6 maanden)	PFS, OS, ORR	niet dubbelblind; KRAS bekend bij 45%
Van Cutsem 2011 ²⁷	Update overleving en KRAS-status (B)	1.198*	onbehandelde mCRC, niet resectabele metastasen	cetuximab+FOLFIRI vs. FOLFIRI**	tot progressie/onacceptabele toxiciteit	OS	overleving exploratief geanalyseerd#; KRAS retrospectief bepaald in 'evalueerbare populatie' †; KRAS bekend bij 89%
Bokemeyer 2009 ²⁸	open-label gerandomiseerd fase II 'OPUS' (B)	338*	onbehandelde mCRC, niet resectabele metastasen	cetuximab+FOX-4 vs. FOLFOX-4‡	tot progressie/onacceptabele toxiciteit	RR, PFS, OS	KRAS bekend bij 69%
Bokemeyer 2011 ²⁹	update overleving en KRAS-status (B)	179	alleen KRAS ^{wt}	cetuximab+FOX-4 vs. FOLFOX-4‡	tot progressie/onacceptabele toxiciteit	RR, PFS, OS	KRAS status bekend bij 93%
Moosmann 2011 ³⁰	open-label gerandomiseerd fase II 'AIO KRK-0104' (B)	177	onbehandelde mCRC	cetuximab+CAPIRI vs. cetuximab+CAPOX‡‡	tot progressie/onacceptabele toxiciteit	RR, PFS, OS	KRAS status bekend bij 144 (81,4%) patiënten

Adams 2008/2009 ^{31,32}	open-label gerandomiseerd fase III	804	onbehandelde mCRC	CAPOX ^{††} of OxMdG [§] vs. cetuximab+ continue CT vs. intermitterende CT	12 weken	bijwerkingen	interim-analyse trial met in totaal 2.445 patiënten; alleen toxiciteit
----------------------------------	------------------------------------	-----	-------------------	---	----------	--------------	--

mCRC: gemetastaseerd colorectaal carcinoom. OS: overall survival. PFS: progression free survival. (O)RR: (objective) response rate (tumorrespons). KRAS: Kirsten Rat Sarcoma oncogene homologue. CT: chemotherapie. * intention-to-treat populatie. ** Dosering cetuximab eerste infuus 400 mg/m² i.v. gedurende 120 min. gevolgd door wekelijks 250 mg/m² i.v. gedurende 60 min, FOLFIRI wekelijks schema: irinotecan 180 mg/m² i.v. gedurende 30-90 min., leucovorin (folinezuur) 400 mg/m² (racemisch) of 200 mg/m² (L-vorm), fluorouracil 400 mg/m² als i.v. bolus gevolgd door 2.400 mg/m² als continue infusie gedurende 46 uur. #overlevingsduur werd berekend vanaf de eerste dosis studiemedicatie en geanalyseerd met multivariate Cox regressie. †gedefinieerd als alle patiënten in de Intention-to-treat populatie die op dag 21 in leven waren en die gedurende ≥21 dagen behandeld werden. ‡ Dosering: cetuximab eerste infuus 400 mg/m² i.v. infusie gedurende 120 min. gevolgd door wekelijks 250 mg/m² i.v. infusie gedurende 60 min, FOLFOX-4: oxaliplatine 85 mg/m² i.v. infusie gedurende 120 min., leucovorin (folinezuur) 200 mg/m² i.v. infusie gedurende 120 min., fluorouracil 400 mg/m² (2-4 min. als i.v. bolus) gevolgd door 600 mg/m² als continue infusie gedurende 22 uur. †† CAPIRI: capecitabine 800 mg/m² oraal 2x per dag op dag 1-14, gevolgd door een week rust, plus irinotecan 200 mg/m² 2x per dag als i.v. infusie gedurende 30-minuten op dag 1. CAPOX: capecitabine 1.000 mg/m² oraal 2x per dag op dag 1-14, gevolgd door een week rust, plus oxaliplatine 130 mg/m² als i.v. infusie gedurende 120 minuten op dag 1. § OxMdG: leucovorin 175 mg/m² (L-vorm) of 350 mg/m² (racemisch) i.v. gedurende 2 uur plus oxaliplatine 85 mg/m² i.v. infusie gedurende 2 uur plus fluorouracil 400 mg/min als i.v. bolus gevolgd door fluorouracil 2400 mg/min als continue i.v. infusie gedurende 46 uur, elke 2 weken.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen, toelichting</i>
Folprecht 2010 ³³	fase II studie, FOLFOX+cetuximab versus FOLFIRI(n+=cetuximab 'CELIM')
Ocvirk 2010 ³⁴	fase II studie, FOLFOX+cetuximab (n=74) versus FOLFIRI (n=77), KRAS status achteraf bepaald (n=117) 'CECOG'
Bocchia 2010 ³⁵	fase II studie, niet-vergelijkend, FOLFOX6+cetuximab (n=82), KRAS status onbekend

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR cetuximab (2006) ³⁶	EMA, Londen
EPAR: Procedural steps taken and scientific information after authorisation (2011) ³⁷	EMA, Londen
SPC cetuximab (2010) ²⁵	EMA, Londen
Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, versie 2.0 ¹	Vereniging Integrale Kankercentra VIKC in samenwerking met Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
ESMO richtlijn ⁴	European Society for Medical Oncology
NCCN richtlijn ¹¹	National Comprehensive Cancer Network

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cetuximab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie is gedefinieerd volgens de zg. RECIST criteria en de tumorrespons (Complete Respons, Partiële Repons en Stabiele Ziekte), eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria.³⁸

Evidentie. Cetuximab in combinatie met FOLFIRI. In het open-label gerandomiseerde fase III onderzoek EMR 62 202-013 ('CRYSTAL': 'Cetuximab combined with IRinotecan in first-line therapy for metaStatic colorectAL cancer') werden 1.198 patiënten (leeftijd ≥18 jaar, redelijk-goede conditie: ECOG PS 0-2, adequate hematologische, lever- en nierfunctie) geïncludeerd met EGFR-positieve gemetastaseerd colorectaal carcinoom (zie tabel 1). Niet-resecteerbare metastasen was een inclusiecriteria (bij 21% uitsluitend in de lever; bij 60% was de primaire tumorlocalisatie in het colon). Exclusiecriteria waren o.a. eerdere behandeling met anti-EGFR of irinotecan en

adjuvante therapie tot minder dan 6 maanden voor inclusie en radiotherapie, chirurgische behandeling of onderzoeksmedicatie vanaf 30 dagen voor inclusie. Patiënten werden gerandomiseerd naar cetuximab in combinatie met een FOLFIRI-behandelschema (n=599) en of FOLFIRI alleen (n=599). De primaire uitkomstmaat PFS werd vastgesteld door CT- of MRI-diagnostiek elke 8 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of het optreden van onacceptabele toxiciteit waarna de follow-up nog 3 maanden doorging. De 'cut-off' datum voor bepaling van de overleving was 31 december 2007. De mediane behandelduur was 6 maanden. Zeven patiënten waren 'lost-to-follow-up' (5 in de cetuximab+FOLFIRI-arm). Post-studie chemotherapie (dus na ziekteprogressie) werd gegeven aan 63,9% van de patiënten in de cetuximab+FOLFIRI-arm en 68,8% in de FOLFIRI-arm, waarbij een anti-EGFR behandeling werd toegevoegd bij resp. 6,2% en 25,4%. In de eerste publicatie was de KRAS-status bij 540 patiënten vastgesteld (45% van het totaal), van wie 348 wild type KRAS.²⁶ In een latere publicatie is de KRAS-typering (alsnog) uitgevoerd zodat het aantal KRAS-getypeerden steeg tot 1.063 (89%) patiënten.²⁷ Hiervan hadden 666 patiënten een wild-type KRAS (van wie 316, ofwel 47% in de cetuximab+FOLFIRI-arm). In de bijgewerkte analyse, bij een nieuwe 'cut-off' datum 31 mei 2009, werd de algehele overlevingsduur (OS) berekend na een mediane follow-upduur van resp. 46,8 (cetuximab+FOLFIRI-arm) en 46,2 maanden (FOLFIRI-arm).²⁷

In tabel 4 worden de resultaten weergegeven alleen voor de groep met wild-type KRAS in beide analyses. Binnen de groep met gemuteerd KRAS werden geen significante verschillen gevonden. In de bijgewerkte analyse, binnen de groep met wild-type KRAS, hadden zich in de arm met cetuximab+FOLFIRI versus FOLFIRI alleen, 242 resp. 288 overlijdens voorgedaan. De mediane OS was significant verlengd met 3,5 maanden en de PFS met 1,5 maanden in de cetuximab+FOLFIRI arm ten opzichte van de FOLFIRI-arm, binnen de groep met wild-type KRAS. In deze bijgewerkte analyse was, binnen de groep met wild-type KRAS, post-studie chemotherapie gegeven aan 71,8% in de cetuximab+FOLFIRI-arm en 75,7% in de FOLFIRI-arm, waarbij een anti-EGFR behandeling was toegevoegd bij resp. 10,8% en 30,9%. Deze cijfers waren niet wezenlijk anders in de groep met gemuteerd KRAS. Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven zijn niet gerapporteerd.

Tabel 4. Gunstige effecten van cetuximab in combinatie met FOLFIRI en FOLFIRI bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met niet-gemuteerd (wild type) KRAS, na 30 maanden follow-up (behandeling tot progressie)²⁶ en na 46-47 maanden follow-up (bijgewerkte analyse), EMR 62 202-013 'CRYSTAL'-onderzoek^{25,27}

Analyse	Follow-up 30 maanden, cut-off 31/12/2007 ²⁶		Follow-up 46-47 maanden, cut-off 31/05/2009 ^{25,27}	
	cetuximab+ FOLFIRI n=172	FOLFIRI n=176	cetuximab+ FOLFIRI n=316	FOLFIRI n=350
OS, mediaan in maanden	24,9	21,0	23,5	20,0
[95% B.I.]	[22,2-27,8]	[19,2-25,7]	[21,2-26,3]	[17,4-21,7]
hazard ratio [95% BI]	0,84 [0,64-1,11]		0,80 [0,67-0,95]	
p	onbekend		0,009	
PFS, mediaan in maanden (primaire uitkomstmaat)	9,9	8,7	9,9	8,4
[95% B.I.]	[8,7-14,6]	[7,4-9,9]	[9,0-11,3]	[7,4-9,2]
hazard ratio [95% BI]	0,68 [0,50-0,94]		0,696 [0,558-0,867]	
p	0,02		0,0012	
ORR, in %	59,3	43,2	57,3	39,7
odds ratio [95% BI]	1,91 [1,24-2,93]		2,07 [1,51-2,83]	
p	0,03		<0,0001	

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homologue (mutaties in codon 12 en 13 werden bepaald). FOLFIRI: gemodificeerd behandelingschema met foliumzuur, 5-fluorouracil en irinotecan, dosering: zie tabel 1. PFS: progression free survival. OS: overall survival. ORR: objective response rate (tumorrespons)²⁸ Hazard ratio, gebaseerd op Kaplan-Meier curves en log-rank test gestratificeerd voor ECOG- Performance score (algemene conditie) bij alle patiënten met ten minste één dosis van de studiemedicatie en binnen de achteraf vastgestelde subgroep met niet-gemuteerd (wild type) KRAS. [95% BI]: [95% betrouwbaarheidsinterval].

Cetuximab in combinatie met FOLFOX. De resultaten van het CRYSTAL onderzoek worden ondersteund door het open-label gerandomiseerde fase II onderzoek 'EMR 62 202-047' ('OPUS').²⁸

Hierin zijn 338 patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar, redelijk-goede conditie: ECOG PS 0-2, adequate hematologische, lever- en nierfunctie) met onbehandelde EGFR-positief gemetastaseerd colorectaal carcinoom gerandomiseerd naar cetuximab in combinatie met het FOLFOX4-schema dan wel FOLFOX4 alleen (zie tabel 1). Niet-resecteerbare metastasen was ook hier een inclusiecriteria. De KRAS status kon aanvankelijk bij 233 patiënten bepaald worden, van wie 134 wild type KRAS tumorweefsel hadden. In een bijgewerkte analyse van 'OPUS' is van in uiteindelijk 315 patiënten (alsnog) de KRAS-status bepaald, van wie 179 (57%) wild-type bleken.²⁹ Binnen de groep met wild-type KRAS was de mediane OS in de cetuximab+FOLFOX-arm (n=82) niet-significant langer ten opzichte van de FOLFOX-arm (n=97) (22,8 [19,3-25,9] versus 18,5 [16,4-22,6] maanden, hazard ratio 0,86 [0,60-1,22], p=0,39). Deze OS resultaten waren vergelijkbaar met het overlevingsvoordeel dat in de CRYSTAL studie behaald was met de combinatie cetuximab+FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI. De mediane PFS (primaire uitkomstmaat) was in het OPUS onderzoek significant langer met cetuximab+FOLFOX ten opzichte van FOLFOX (8,3 [7,2-12,0] versus 7,2 [5,6-7,4], hazard ratio 0,57 [0,38-0,86], p=0,006). Ook de 'best overall response rate' (complete respons+partiële respons) was significant hoger in de cetuximab+FOLFOX-arm ten opzichte van de FOLFOX-arm (57 [46-68]% versus 34 [25-44]%, odds ratio [95% BI] 2,56 [1,38-4,72], p=0,003 gestratificeerde Cochran-Mantel Haenszel test).

Cetuximab in combinatie met CAPOX of met CAPIRI. Met betrekking tot de effectiviteit van deze toepassing zijn geen fase III onderzoeken bekend. In het open-label multicenter gerandomiseerde fase III onderzoek 'COIN' zijn verschillende chemotherapie-schema's in combinatie met cetuximab direct vergeleken met chemotherapie zonder cetuximab (zie Tabel 1).^{31,32} De overlevingsuitkomsten van de COIN trial zijn slechts in abstractvorm beschikbaar. Dit houdt verband met het vroegtijdig staken van de trial omdat er teveel bijwerkingen met de cetuximab-bevattende therapie optraden (zie '3b Ongunstige effecten').

Het open-label fase II onderzoek AIO KRK-0104 geeft indirecte informatie over de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab als eerstelijnsbehandeling in combinatie met CAPOX en met CAPIRI.³⁰ In dit onderzoek werden 177 niet eerder voor hun gemetastaseerde ziekte behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom gerandomiseerd naar cetuximab+CAPOX (n=88, van wie 49 KRAS wild type) of cetuximab+CAPIRI (n=89 van wie 40 KRAS wild type). Binnen de groep met wild type KRAS verschilden de PFS en de OS niet significant tussen de groepen (cetuximab+CAPIRI versus cetuximab+CAPOX: mediane PFS [95% BI] 6,2 [3,7-8,8] maanden versus 7,1 [4,8-9,0] maanden, mediane OS [95% BI] 21,1 [17,1-25,2] maanden versus 23,5 [15,9-31,0] maanden). Deze uitkomsten zijn vergelijkbaar met de PFS en OS die is waargenomen in de KRAS wild-type subpopulatie die met cetuximab+FOLFIRI is behandeld in het 'CRYSTAL' onderzoek (mediane PFS 9,9 maanden, mediane OS 23,5 maanden. zie tabel 4).

Extrapolatie. In een fase III onderzoek is bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en wild-type KRAS een significant verschil van 3,5 maanden in mediane algehele overlevingsduur (Overall Survival, OS) gevonden bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab plus FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI alleen, met een hazard ratio van 0,80. In de oorspronkelijke intention-to-treat analyse was dit verschil in overleving nog niet significant, maar wel van dezelfde orde van grootte (hazard ratio 0,84). Ook de progressievrije overlevingsduur PFS en de tumorrespons ORR waren significant verschillend. De resultaten werden ondersteund door het fase II onderzoek 'OPUS' waarin cetuximab in combinatie met het eerstelijnsregime FOLFOX is onderzocht ten opzichte van FOLFOX alleen. In beide studies zijn binnen de groep met gemuteerd KRAS geen significante verschillen gevonden, maar de geregistreerde indicatie is beperkt tot de groep met wild-type KRAS.

Er zijn slechts overlevingsuitkomsten uit één fase III-onderzoek ('CRYSTAL') bekend. overlevingsuitkomsten van het COIN-onderzoek zijn niet in peer-reviewed gepubliceerde vorm bekend, omdat deze direct vergelijkende trial voortijdig moest worden gestaakt. Dit hield verband met het te frequent optreden van dosisreducties als gevolg van bijwerkingen met cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen. Afgezien van het feit dat het 'CRYSTAL' onderzoek niet dubbelblind is uitgevoerd, is het adequaat uitgevoerd en moeten de resultaten als voldoende robuuste ondersteuning voor de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab in combinatie met eerstelijns chemotherapie worden beschouwd. Het feit dat de OS in de initiële analyse niet significant verschilde tussen de behandelarmen zou kunnen worden verklaard door een te geringe vervolgduur nadat het gerandomiseerde deel van het onderzoek wegens het bereiken van een significant verschil in de primaire uitkomstmaat, de PFS, werd geanalyseerd. Post-studie toediening van anti-EGFR therapie, d.w.z. cetuximab, panitumumab

en/of bevacizumab, van de FOLFIRI-arm naar de cetuximab+FOLFIRI-arm vond plaats bij 31% van de patiënten met wild-type KRAS-gen. De aard van de post-studie chemotherapieën in de beide behandelarmen en hoe dit van invloed is geweest op de bijgewerkte analyseresultaten is niet in nader detail bekend. De auteurs geven echter aan dat het significante overlevingsvoordeel is gevonden 'ondanks' een zeer waarschijnlijke impact van een 'ongebalanceerde' toediening van anti-EGFR-medicatie als 'post-study' therapie, d.w.z. cross-over na ziekteprogressie. Het zou kunnen worden beargumenteerd dat de cross-over slechts geleid heeft tot 'statistische verdunning' van het effect, en dat het werkelijke overlevingsvoordeel dus groter is.

Gegevens over de kwaliteit van leven bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab zijn niet gerapporteerd, zodat over dit aspect geen conclusies mogelijk zijn.

In beide onderzoeken was 'niet-resecteerbare metastasen' een inclusiecriteria. Bij een minderheid van de patiënten (20% in het fase III onderzoek) waren de metastasen beperkt tot de lever. Uit de beoordeling door het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) blijkt dat er een subgroepanalyse is verricht in de oorspronkelijke dataset van het CRYSTAL onderzoek waarbij de metastasen beperkt waren tot de lever (n=67). In deze subgroep was de mediane PFS niet-significant verlengd van tot 9,5 tot 14,6 maanden (hazard ratio 0,724, p=0,437).³⁹ In de Amerikaanse richtlijn wordt conversie van niet-resecteerbare naar resecteerbare metastasen als één van de mogelijke vervolgstappen in het behandeltraject bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom genoemd. Teruggang van de (lever-) metastasen was echter geen uitkomstmaat. Het is dus onduidelijk in hoeverre de resultaten van de onderzoeken invloed hebben op de toekomstige resectabiliteit van de metastasen (in de lever of elders) van patiënten die cetuximab als eerstelijnsbehandeling hebben ondergaan.

Behalve FOLFIRI en FOLFOX zijn ook CAPOX en CAPIRI in Nederland gebruikelijke schema's, in verband met de betrekkelijk goede verdraagbaarheid. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de algehele en progressievrije overleving met name met CAPOX vergelijkbaar is aan die met FOLFIRI en FOLFOX. Uit een direct vergelijkend gerandomiseerd fase III onderzoek zou moeten blijken of met cetuximab toegevoegd aan CAPOX of CAPIRI een soortgelijk overlevingsvoordeel ten opzichte van CAPOX dan wel CAPIRI te behalen valt, als nu gevonden is met cetuximab+FOLFIRI of cetuximab+FOLFOX ten opzichte van FOLFIRI dan wel FOLFOX. Het AIO KRK-0104 onderzoek van de Duitse AIO CRC Study Group liet zien dat het behandelresultaat met de combinaties cetuximab+CAPIRI en cetuximab+CAPOX bij patiënten met KRAS wild type vergelijkbaar was aan het resultaat met cetuximab+FOLFIRI (mediane PFS 6,2 en 7,1 ten opzichte van 9,9 maanden en mediane OS 21,1 en 23,5 ten opzichte van 23,5 maanden). In het AIO KRK-0104 onderzoek werden slechts geringe verschillen waargenomen in PFS en tumorrespons tussen de KRAS-wild type en KRAS mutant subgroepen. Aangezien de KRAS mutant status een prognostisch ongunstige factor is en alle patiënten behandeld waren met cetuximab, was dit resultaat onverwacht en pleit mogelijk tegen werkzaamheid van cetuximab in combinatie met capecitabine. Het onderzoek was echter klein. De opzet en ingesloten patiëntpopulatie van het AIO KRK-0104 onderzoek waren echter in essentie vergelijkbaar met die van het 'CRYSTAL' onderzoek.

Het beschikbare onderzoek staat niet toe te speculeren over het behandelresultaat van cetuximab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie-schema's waaraan bevacizumab is toegevoegd. Wel is duidelijk geworden uit het zg. CAIRO-onderzoek dat het voor zowel overleving als bijwerkingen een verslechtering inhoudt wanneer cetuximab en bevacizumab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met elkaar worden gecombineerd.⁴⁰

In de trials zijn in het algemeen patiënten geïncludeerd die jonger zijn dan de patiënten die in de dagelijkse praktijk zullen worden behandeld. Het is niet duidelijk in hoeverre deze afwijkende selectie op basis van leeftijd, en misschien daarmee ook conditie, resulteert in afwijkende resultaten van de onderzochte behandelingen in de praktijk.

Conclusie. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gaat de toevoeging van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie als FOLFIRI en FOLFOX gepaard met een significante verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur van respectievelijk 3,5 en 1,5 maanden. Over de combinatie van cetuximab met CAPOX als eerstelijnsbehandeling zijn beperkte gegevens beschikbaar. Een indirecte vergelijking laat zien dat de PFS met cetuximab in combinatie met CAPOX of CAPIRI vergelijkbaar is aan de PFS met cetuximab in combinatie met

FOLFOX of FOLFIRI. Het is daarom aannemelijk dat cetuximab in combinatie met CAPOX of CAPIRI effectiever is dan CAPOX of CAPIRI alleen.

3b Ongunstige effecten

Bijwerkingen op de huid, gastro-intestinale bijwerkingen zijn kenmerkend voor anti-EGFR therapie. In de ervaring die bestaat bij de oorspronkelijke registratie, met cetuximab al dan niet gecombineerd met irinotecan (op basis van het fase II 'BOND' onderzoek en het fase III 'EPIC'-onderzoek) kwamen de volgende bijwerkingen naar voren.^{25,36} De meeste voorkomende bijwerking bij cetuximab bestaat uit huidreacties (80% waarvan 15% ernstig). Meestal bestaan deze uit acne-achtige uitslag en/of nagelafwijkingen zoals paronychia. In combinatie met irinotecan kwamen de bijwerkingen zoals die bekend zijn van irinotecan in hogere frequentie voor (met name diarree 72%, misselijkheid 55%, braken 41%, slijmvliesontstekingen zoals stomatitis 26%, koorts 33%, leukopenie 25%, alopecia 22%). Voorts komen infusiegerelateerde bijwerkingen voor bij 6% waarvan 3% graad 3/4 (ernstig/zeer ernstig).³⁶ In het Fase III onderzoek was het niet goed mogelijk bijwerkingen van cetuximab te onderscheiden van die van de chemotherapie, omdat ze in combinatie gegeven werden. De bijwerkingen van het combinatieschema kwamen overeen met de belangrijkste bijwerkingen van irinotecan. Deze bestaan uit bovengenoemde gastro-intestinale klachten met name diarree, cholinerge bijwerkingen, alopecia en neutropenie. Op cholinerge bijwerkingen na kwamen deze echter vaker voor in de groep die met cetuximab in combinatie met chemotherapie werd behandeld dan in de FOLFIRI-groep. Daarnaast kunnen moeheid en gastro-intestinale klachten het gevolg zijn van de ziekte.

Meer recent zijn de gegevens van het open-label multicenter gerandomiseerde fase III onderzoek 'COIN' als interim-analyse beschikbaar gekomen.^{31,32} Het COIN-onderzoek is uitgevoerd door de Clinical Trials Unit van de Britse Medical Research Council Hierin zijn 268 patiënten behandeld met cetuximab in combinatie met continue chemotherapie (CAPOX, n=166 en OxMdG ofwel een gemodificeerd FOLFOX-schema, n=102, zie tabel 1) in vergelijking met twee andere behandelarmen (continue chemotherapie en intermitterende chemotherapie, zie tabel 1). Ook hier traden bovengenoemde bijwerkingen, met name huiduitslag bij >80% en diarree bij >70 van de patiënten die met cetuximab-bevattende therapie waren behandeld. Hierbij ging het in totaal bij 58% (CAPOX+cetuximab) tot 63% (OxMdG+cetuximab) gevallen om ernstige (graad3-4) bijwerkingen. De interim-analyse liet voorts zien dat toxiciteit van de cetuximab-bevattende chemotherapie frequenter en ernstiger was dan de toxiciteit van de chemotherapie-schema's zonder cetuximab. Dit leidde significant vaker tot dosisreducties van de verschillende chemotherapeutica, in de behandelarm waarbij cetuximab aan het schema was toegevoegd ten opzichte van de behandelarmen zonder cetuximab. In het CAPOX-schema vonden dosisreducties van het capecitabine plaats bij 36% (in de arm met cetuximab) versus 20% (in de arm zonder cetuximab), en dosisreducties van het oxaliplatine bij 33% (arm met cetuximab) versus 15% (arm zonder cetuximab). Ook in het OxMdG-schema vonden dosisreducties van het fluorouracil en van het oxaliplatine (OxMdG) significant vaker plaats indien daar cetuximab aan was toegevoegd, dan wanneer dit niet het geval was. Wanneer cetuximab werd toegevoegd aan CAPOX of CAPIRI name met name de frequentie van neutropenie (inclusief neutropenische sepsis bij 4%), al dan niet ernstige gastro-intestinale bijwerkingen, lethargie, huidafwijkingen toe; voor ernstig (graag 3) hand-voetsyndroom was de toename niet-significant maar trad wel op bij 2-4%.

Tabel 6. Bijwerkingen van cetuximab toegevoegd aan eerstelijnschemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI, CAPOX) en chemotherapie (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI, CAPOX)

	<i>cetuximab+FOLFIRI, FOLFOX</i>	<i>cetuximab+CAPOX/CAPIRI²</i>	<i>FOLFIRI, CAPIRI</i>	<i>FOLFOX, CAPOX</i>
meest frequent	huidreacties, infusiegerelateerde reacties, elektrolytenstoornissen zoals reversibele hypomagnesiëmie, hematologische afwijkingen zoals neutropenie en infecties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, antilichaamvorming,	huidreacties, infusiegerelateerde reacties, hand-voetsyndroom (40%), hematologische afwijkingen zoals neutropenie en infecties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, antilichaamvorming; lethargie	diarree, neutropenie, trombopenie, alopecia, koorts, leverfunctiestoornissen, huidreacties, gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, stomatitis,	gastro-intestinale, hematologische en neurologische (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie) bijwerkingen, beenmergdepressie, stoornissen van het gezichtsvermogen, dehydratie, depressie
ernstig	ernstige huidreacties, allergische infusiegerelateerde reacties inclusief kortademigheid, hart- en vaatandoeningen zoals hartfalen en myocardinfarct, interstitiële longaandoeningen (onbekend causaal verband), ernstige gastro-intestinale bijwerkingen	ernstige huidreacties, allergische infusiegerelateerde reacties inclusief kortademigheid, hart- en vaatandoeningen zoals hartfalen en myocardinfarct, interstitiële longaandoeningen (onbekend causaal verband), hand-voetsyndroom (2-4%)	(dosislimiterende, soms fatale) diarree, neutropenie, anemie,	anafylactische reacties en acute neurosensorische effecten met subjectieve symptomen van dysfagie en dyspneu, huidreacties, hand-voetsyndroom, ademhalingsmoeilijkheden, zeer zelden

Immunogeniciteit. Therapie met monoklonale antilichamen zoals cetuximab kan aanleiding geven tot allergische en overgevoeligheidsreacties. De relatie tussen het optreden van antilichaamvorming en symptomen is niet duidelijk.

Conclusie. De bijwerkingen van cetuximab bestaan vooral uit soms ernstige huid- en infusiereacties en daarnaast frequentere en ernstiger bijwerkingen van de chemotherapie, die vaker aanleiding geven tot dosisreducties van de chemotherapie. De combinatie van cetuximab met capecitabinebevattende chemotherapie leidt tot andere bijwerkingen dan de combinatie met fluorouracil-bevattende chemotherapie.

3c1 Ervaring

In tabel 7 wordt de ervaring van cetuximab en vergeleken behandelingen voor de onderhavige indicatie samengevat. Met cetuximab bestaat meer ervaring in het kader van de toepassing bij hoofd-halskanker.

Tabel 7. Ervaring met cetuximab en vergeleken behandelingen*

	<i>cetuximab</i>	<i>FOLFIRI</i>	<i>FOLFOX</i>	<i>CAPOX</i>
<i>bepert:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)				
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x			
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		x	x	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Cetuximab is in 2004 voor het eerst Europees geregistreerd. De registratie is in 2006 uitgebreid met toepassing bij hoofd-halskanker. Wereldwijd zijn er volgens opgave van de fabrikant meer dan 100.000 voorschriften van cetuximab geweest. Capecitabine is sinds 1999 op de markt, irinotecan sinds 1997, oxaliplatine sinds 1996, 5-FU sinds 1962. Een belangrijk deel van de toepassing

betreft de hier relevante combinatiechemotherapieën waaraan al dan niet folinezuur (Leucovorin) is toegevoegd (CAPOX, FOLFIRI, FOLFOX). De ervaring met deze chemotherapieën is ruim

Conclusie. De ervaring met cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom is voldoende. De ervaring met CAPIRI, CAPOX, FOLFIRI en FOLFOX is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: overgevoeligheid, voorts zie de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapie

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

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

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

Overig: -

Conclusie. De toepasbaarheid van cetuximab wordt voornamelijk beperkt door overgevoeligheid en interacties met op platina gebaseerde chemotherapie (ernstige leukopenie) en fluoropyrimidines (cardiale bijwerkingen en hand-voetsyndroom).

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen

	<i>cetuximab</i>	<i>FOLFIRI, FOLFOX</i>	<i>CAPOX, CAPIRI</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie	intraveneuze infusie	oraal/intraveneuze infusie	-
toedieningsfrequentie	1 x per week	1 x per 2 weken	capecitabine: tweemaal daags gedurende de eerste 14 dagen van de behandelcyclus oxaliplatine 1 x per 3 weken	cetuximab vaker

Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met de chemotherapie waarvoor het is onderzocht is ongeveer gelijk aan die van de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieschema's, met dit verschil dat cetuximab wekelijks wordt toegediend, FOLFOX en FOLFIRI tweewekelijks en CAPOX driewekelijks met orale toediening van capecitabine. Bij de start van therapie met cetuximab wordt een hoge eerste dosis toegediend.

Conclusie. Het gebruiksgemak van cetuximab in combinatie met de chemotherapie waarvoor het is onderzocht is ongeveer gelijk aan die van de fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieschema's.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS gaat de toevoeging van cetuximab aan eerstelijnschemotherapie gepaard met een verbetering van de algehele en progressievrije overlevingsduur. Toevoeging van cetuximab aan irinotecan-, oxaliplatine-, en/of fluorouracil (5-FU of capecitabine)-bevattende schema's kan echter de toxiciteit van de chemotherapie vergroten. Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal-carcinoom heeft cetuximab in combinatie met één van de chemotherapie schema's FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen deze chemotherapie.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Cetuximab toegevoegd aan fluoropyrimidine bevattende schema's heeft een duidelijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluoropyrimidine bevattende schema's alleen voor patiënten met een KRAS^{wt}”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met wild-type KRAS is een overlevingsvoordeel van ongeveer 3,5 maand en een toename van de PFS van 1,5 maand met cetuximab+FOLFIRI ten opzichte van FOLFIRI aangetoond. De bijwerkingen van cetuximab bestaan vooral uit (soms ernstige) huid- en infusiereacties. Toevoeging van cetuximab aan capecitabine-, oxaliplatine- en fluorouracil-bevattende schema's kan daarnaast de toxiciteit van de chemotherapie vergroten, wat vaker aanleiding kan geven tot dosisreducties van de chemotherapie. Over de combinatie van cetuximab met CAPOX als eerstelijnsbehandeling zijn beperkte gegevens beschikbaar. Een indirecte vergelijking laat zien dat het behandelresultaat met cetuximab in combinatie met CAPOX of CAPIRI vergelijkbaar is aan het behandelresultaat met cetuximab in combinatie met FOLFOX of FOLFIRI. Het is daarom aannemelijk dat cetuximab in combinatie met CAPOX of CAPIRI effectiever is dan CAPOX of CAPIRI alleen.

5. Literatuur

1. Landelijke werkgroep gastro intestinale tumoren van Vereniging Integrale Kanker Centra, CBO. Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie 2.0. VIKC, 2008. Geraadpleegd in February 2011 via www.oncoline.nl.
2. Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Publicatienr. 2009/13. Gezondheidsraad 2009;
3. Ministerie van VWS. Standpunt darmkankerscreening. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2010. via <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/bevolkingsonderzoek/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2010/02/16/standpunt-darmkankerscreening.html>.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v70-v77.
5. Databank VIKC. Kankerregistratie>Cijfers over kanker>Incidentie. Utrecht: VIKC, 2011. via <http://www.ikcnet.nl>.
6. Punt CJ. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colorectumcarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1441-7.
7. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000;321:531-5.
8. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28:466-74.
9. 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;359:1757-65.
10. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. Clin Cancer Res 2009;15:7322-9.
11. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, III, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:778-831.
12. 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;22:1209-14.
13. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.
14. Cutsem Van 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;90:1190-7.

15. Cassidy J, Twelves C, Van CE, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-75.
16. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
17. Arkenau HT, 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;26:5910-7.
18. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-55.
19. Simkens L, Tol J, Koopman M, et al. Current questions in the treatment of advanced colorectal cancer: the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:105-9.
20. Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2007;11:1-iv.
21. 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;26:2013-9.
22. Commissie BOM. Eén herzien advies en één nieuw advies. *Medische Oncologie* 2008;49-55.
23. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-61.
24. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix) bij de indicatie tweede- en derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker. Diemen: CVZ, 2009. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2009/cfh0909+cetuximab+erbitux.pdf>.
25. CHMP/EMA. SPC Erbitux -EMA/H/C/000558 -II/0039. Londen: CHMP/EMA, 2010. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
26. Van Cutsem E, Koehne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
27. Van Cutsem E, Koehne C-H, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol* 2011;
28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
29. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;
30. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, et al. Cetuximab Plus Capecitabine and Irinotecan Compared With Cetuximab Plus Capecitabine and Oxaliplatin As First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: AIO KKR-0104--A Randomized Trial of the German AIO CRC Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1050-8.
31. Adams R, Meade A, Wasan H, et al. Cetuximab therapy in first-line metastatic colorectal cancer and intermittent palliative chemotherapy: review of the COIN trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1237-45.
32. 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;100:251-8.
33. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
34. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010;16:3133-43.

35. Boccia RV, Cosgriff TM, Headley DL, et al. A phase II trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:102-7.
36. CHMP/EMA. EPAR cetuximab (Erbix) EMEA/H/C/000558. Londen: CHMP/EMA, 2006. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf.
37. CHMP/EMA. EPAR: Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf.
38. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 176. Londen: NICE, 2009. via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>.
40. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Er zijn meerdere combinatieschema's mogelijk voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Met de intraveneuze schema's FOLFIRI (folinezuur, fluorouracil, irinotecan) en FOLFOX (folinezuur, fluorouracil, oxaliplatine) wordt een algehele en progressievrije overleving gehaald die vergelijkbaar is aan die met de deels orale schema's CAPOX (capecitabine met oxaliplatine) en CAPIRI (capecitabine met irinotecan), maar met name CAPOX wordt beter verdragen dan FOLFOX en FOLFIRI. Indien een niet-gemuteerd KRAS gen (KRAS wild type) is aangetoond, kan eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met FOLFOX of FOLFIRI aangevuld worden met cetuximab. Over de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab, toegevoegd aan CAPOX of CAPIRI, ten opzichte van CAPOX dan wel CAPIRI alleen, zijn beperkte gegevens beschikbaar. Toevoeging van cetuximab aan irinotecan-, oxaliplatine- en/of fluoropyrimidine (fluorouracil of capecitabine)-bevattende schema's kan de toxiciteit van de chemotherapie vergroten. Het resultaat van eerstelijns-toepassing van bevacizumab in combinatie met chemotherapie lijkt beperkter (kleine verbetering van de progressievrije overleving) dan van cetuximab in combinatie met chemotherapie (een verbetering van zowel algehele als progressievrije overleving). Daar staat tegenover dat er met bevacizumab meer ervaring bestaat dan met cetuximab. Gecombineerde toepassing van bevacizumab met cetuximab dient vermeden te worden. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en een wild-type KRAS-gen kunnen cetuximab of panitumumab als monotherapie worden toegepast na het falen van tweedelijns chemotherapie of als deze niet wordt verdragen.

Preparaattekst

Hoofdstuk:

Stofnaam: cetuximab

Merknaam: Erbitux®

Fabrikant:

Samenstelling:

ATC-code:

Vergoedingsstatus:

WTB/bijlage 2/etc.:

Eigenschappen:

Indicaties:

Contra-indicaties:

Zwangerschap:

Lactatie:

Bijwerkingen:

Interacties:

Waarschuwingen/Voorzorgen:

Overdosering:

Dosering:

Benodigde vervolgacties Kompas:

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

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor cetuximab (Erbix®) voor de eerste lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS gen in combinatie met chemotherapie. 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 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 gemetastaseerd colorectaal carcinoom 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 het *wild-type* KRAS gen. De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan voor de eerste lijnsbehandeling. De tweede - en derde lijnsbehandeling zijn reeds beoordeeld door de CFH. Alleen voor de derde lijnsbehandeling is cetuximab opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

De therapeutische waarde van de eerste lijnsbehandeling met cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom (KRAS wt, EGFR expressie) luidt:

Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom heeft cetuximab in combinatie met één van de chemotherapie schema's FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI of CAPOX een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen deze chemotherapie².

2.2 Aantal patiënten

In Nederland wordt colorectaal carcinoom jaarlijks bij ongeveer 10.000 patiënten vastgesteld (incidentie 11.231 in 2006)³. 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 2010 ongeveer 11.686 patiënten met colorectaal carcinoom. Op het moment van diagnose is bij ongeveer 35% van de patiënten de aandoening gemetastaseerd (4.090 patiënten per jaar)^{4,5}. Bij ongeveer 40% van de patiënten met colorectaal carcinoom is het KRAS gen gemuteerd^{1,6}. De rest van de patiënten heeft gemetastaseerd colorectaal carcinoom met een wild-type KRAS gen en komt in aanmerking voor cetuximab

behandeling (2.454 patiënten per jaar). Uit de gegevens van de GLOBOCAN 2002 blijkt dat 90% van de patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in aanmerking komt voor chemotherapie⁷.

Het aantal potentiële patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie bedraagt naar schatting 2.209 patiënten.

- De aanvrager geeft aan dat op basis van marktonderzoek in 2009 ongeveer 80% van deze patiënten cetuximab in combinatie met FOLFOX-4 zal ontvangen (n=1767) en 20% in combinatie met FOLFIRI (n=442). Patiënten die CAPOX als eerste lijnsbehandeling ontvangen zijn niet meegenomen voor deze schatting. De aanvrager stelt nl. dat de effectiviteitsgegevens van de combinatie behandeling cetuximab met CAPOX of CAPIRI nog niet zijn gepubliceerd, en het onduidelijk is of patiënten deze combinatie zullen krijgen. De huidige schatting betreft dus het aantal patiënten dat cetuximab in de praktijk kan krijgen en niet het volledige aantal patiënten dat eerstelijns behandeling ontvangt. Deze inschatting houdt geen rekening met het gebruik van CAPOX of CAPIRI en is te hoog (zie onder). De marktgegevens zijn verkregen uit de mCRC POTEST studie uitgevoerd door IMS Health - de gegevens zijn niet bijgesloten en dus niet verifieerbaar.
- De beroepsgroep Cie-BOM geeft aan dat de meeste patiënten juist met CAPOX al dan niet in combinatie met bevacizumab behandeld worden. De inschatting door de fabrikant dat alle potentiële patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie (2.209 patiënten), allemaal behandeld worden met Cetuximab/ FOLFOX of Cetuximab/ FOLFIRI is dus niet juist. Het grootste deel van de patiënten zal naar verwachting behandeld worden met CAPOX in combinatie met cetuximab.

Het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met CAPOX, FOLFOX-4 of FOLFIRI bedraagt **2.209** patiënten.

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 24 weken voor cetuximab in combinatie met FOLFOX-4 (OPUS studie⁸) en 25 weken voor cetuximab in combinatie met FOLFIRI (CRYSTAL studie⁹). Voor CAPOX wordt aangenomen dat de behandelduur vergelijkbaar is met FOLFOX en FOLFIRI, dus wordt uitgegaan van 25 weken. Gegeven de in de studies waargenomen progressievrije overleving lijkt het redelijk om voor alle behandelingen uit te gaan van een behandelduur van 25 weken.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De apotheekinkoopprijs van cetuximab bedraagt €219,27 per ampul met 20 ml oplossing (5 mg/ml) en €1.096,37 per ampul met 100 ml oplossing (5 mg/ml). Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,8 m² en een behandelduur van 25 weken bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €28.067,00 in combinatie met respectievelijk FOLFOX-4, FOLFIRI of CAPOX. 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 24 weken. Hierbij vindt spillage plaats.

3. Kostenprognose.

Naar schatting komen jaarlijks 2.209 patiënten voor de eerste lijnsbehandeling met cetuximab in aanmerking. Het grootste deel van deze patiënten ontvangt CAPOX al dan niet in combinatie met bevacizumab, waarbij het niet duidelijk is welk percentage patiënten deze groep omvat. Van de resterende patiënten ontvangt ongeveer 80% cetuximab in combinatie met FOLFOX-4 en 20% cetuximab in combinatie met FOLFIRI. De totale jaarlijkse kosten voor de eerste lijnsbehandeling met cetuximab bedragen maximaal 60 miljoen euro.

De kostenprognose van cetuximab voor de eerste lijnsbehandeling voldoet aan het kostencriterium. Cetuximab in combinatie met chemotherapie komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen voor de eerste lijnsbehandeling.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

4. Referenties

1. EPAR cetuximab (Erbitux®)(Rev. 10, 06-02-2009). EMEA, London (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404en6.pdf>).
2. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab combinatietherapie bij de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom 2011
3. Data kankerregistratie Nederland 2006, www.ikcnet.nl
4. Coutinho et al. Metastatic colorectal cancer: systematic treatment in the new millennium. *Cancer Control* 2003; 10(3):224-238
5. van Rijn et al. Bevolkingsonderzoek op colorectaalcarcinoom: achtergronden bij pilotstudies in Nederland. *NTvG* 2006; 150: 2739-2744
6. CieBOM. Eén herzien advies en één nieuw advies. *Medische Oncologie* 2008; (6): 49-55.
7. GLOBOCAN 2002, www.Dep.iarc.fr.
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
9. Van Cutsem E, Koehne C-H, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol* 2011 *Accepted for publication*

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: cetuximab (Erbix[®])

Aanvraag: BDG

Besproken op: 28 maart en 23 mei 2011

28 maart 2011

Agendapunt 11

Cetuximab (Erbix[®]; BDG; gemetastaseerd colorectaal carcinoom) CFH 168/9

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Cetuximab is onder andere geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie en het wildtype KRAS-gen in combinatie met chemotherapie. De tweede- en derdelijnsbehandeling zijn reeds in 2009 beoordeeld.

Discussie

De Commissie stelt voor om de beroepsgroep (CieBOM van de NVMO) aan te schrijven en hen te vragen naar hun standpunt ten aanzien van het concept-CFH-oordeel. In het bijzonder wordt de CieBOM gevraagd naar de eventuele plaats van cetuximab in combinatie met het eerstelijns behandelingschema CAPOX.

In het CFH-advies zal de positionering van cetuximab ten opzichte van bevacizumab toegevoegd worden.

Tekstueel zijn er enkele aanpassingen: de tumorrespons wordt een aantal keren uitgedrukt in maanden, deze moet echter uitgedrukt worden in een percentage. In paragraaf 4b staat APOX in plaats van CAPOX, dit zal worden aangepast. Door het rapport zal consequent de term colorectaal carcinoom gebruikt worden in plaats van colorectale kanker.

Concept-kostenprognose

De totale jaarlijkse kosten voor de eerstelijnsbehandeling met cetuximab bedragen ongeveer 60 miljoen euro. De kostenprognose van cetuximab voor de eerstelijnsbehandeling voldoet aan het kostencriterium. Cetuximab in combinatie met chemotherapie komt in aanmerking voor volledige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen voor de eerstelijnsbehandeling. De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

Concept-vraagstelling doelmatigheidstoets

De Commissie oordeelt dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab voorsnog onvoldoende is uitgewerkt. Aan de fabrikant en de beroepsgroep zal gevraagd worden of de aanname realistisch is dat 80% van de patiënten cetuximab in combinatie met FOLFOX-4 krijgt en 20% in combinatie met FOLFIRI. De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. De uitwerking van het uitkomstenonderzoek is ontoereikend. Een brede gegevensverzameling middels een prospectieve, op de indicatie gebaseerde, patiëntenregistratie heeft de voorkeur. Daarnaast is er onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek voor cetuximab en de gegevensverzameling voor vergelijkende behandelingen. Tenslotte moet de bruikbaarheid van de diagnostische test voor de selectie van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom met het KRAS wildtype gen beter worden uitgewerkt.

Tekstueel zijn er twee wijzigingen: in paragraaf 4.6 zal aangepast worden dat de doelmatigheidsindicatie voorsnog onvoldoende is uitgewerkt en in paragraaf 8 zal de conclusie aangescherpt worden, zodat de juiste informatie verkregen kan worden bij de aanvrager.

Besluit

Docnr.2011064227

Zaaknr.2010047387

De veldpartijen zullen benaderd worden naar aanleiding van de discussie. De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose. De vraagstelling doelmatigheidstoets is nog onvoldoende uitgewerkt en de aanvrager zal om meer informatie gevraagd worden. Het FT-rapport zal conform de discussie worden aangepast.

23 mei 2011

Agendapunt 9

cetuximab (Erbix®; BDG; gemetastaseerd colorectaal carcinoom) CFH 171/7

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van cetuximab voor colorectaalcarcinoom. Van de beroepsgroep en de fabrikant is een reactie ontvangen. Resultaten van direct vergelijkend onderzoek ter ondersteuning van de combinatie cetuximab + CAPOX of cetuximab + CAPIRI zijn niet gepubliceerd. Op basis van indirecte vergelijking met een ander onderzoek ziet de beroepsgroep wel een plaats voor deze toepassing. De fabrikant heeft meer recente gegevens aangeleverd ten aanzien van toxiciteit van cetuximab in combinatie met chemotherapie.

Discussie

Er zijn geen direct vergelijkende gegevens om de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab na toevoeging aan een CAPOX- of CAPIRI-schema met zekerheid vast te stellen. Uit het COIN-onderzoek blijkt dat de toxiciteit van de chemotherapie vergroot wordt door toevoeging van cetuximab aan onder andere deze schema's. De dosis van de chemotherapie moest vaker gereduceerd worden bij patiënten met cetuximab in combinatie met chemotherapie dan bij patiënten met alleen chemotherapie, waardoor het COIN onderzoek voortijdig moest worden gestaakt. Als gevolg hiervan zijn de direct vergelijkende gegevens om de werkzaamheid en effectiviteit van cetuximab na toevoeging aan een CAPOX- of CAPIRI-schema met zekerheid vast te stellen niet in gepubliceerde vorm beschikbaar. De beroepsgroep (commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM)) is echter van mening dat de meerwaarde van de toevoeging van cetuximab aan de intraveneuze schema's (FOLFOX en FOLFIRI) ook uitgebreid mag worden naar toevoeging aan de orale schema's (CAPOX en CAPIRI). Dit ondersteunt de cieBOM met resultaten van het onderzoek van Moosmann et al. Bij KRAS-wildtype patiënten die behandeld zijn met cetuximab + CAPOX of cetuximab + CAPIRI, was de progressievrije overlevingsduur vergelijkbaar met die van cetuximab + FOLFIRI in ander onderzoek. De waarde van deze gegevens wordt bediscussieerd, met name het feit dat de progressievrije overleving bij de KRAS-wildtype en KRAS-mutant groepen in het onderzoek onderling weinig verschillen. Niettemin komen de studie-opzet en de onderzochte patiëntpopulatie van het onderzoek van Moosmann et al. zodanig overeen met die van de registratie-onderzoeken, dat de Commissie het in dit geval acceptabel acht om de resultaten van deze onderzoeken met elkaar te vergelijken. Hieruit volgt de conclusie dat de progressievrije overlevingsduur bij eerstelijnsbehandeling met cetuximab + CAPIRI of CAPOX vergelijkbaar is aan die met cetuximab + FOLFIRI of FOLFOX. De Commissie vraagt zich af wat de betrouwbaarheid is van de KRAS-test voorafgaande aan de behandeling met cetuximab en hoe deze in de praktijk zal worden uitgevoerd indien cetuximab beschikbaar komt. De Commissie zou graag gegevens over de kwaliteit van leven na ziekteprogressie terugzien, maar deze zijn niet bekend. De bijwerkingen van CAPOX worden vergroot bij toevoeging van cetuximab aan dit schema, maar dat geldt ook voor andere schema's. De Commissie stelt vast dat de therapeutische meerwaarde die in concept al was vastgesteld voor cetuximab + FOLFIRI of FOLFOX, ten opzichte van alleen FOLFIRI of FOLFOX, nu kan worden uitgebreid tot een therapeutische meerwaarde voor cetuximab + CAPOX of CAPIRI ten opzichte van alleen CAPOX of CAPIRI.

Kostenprognose

Het aantal patiënten dat in de eerste lijn met CAPOX werd behandeld was onbekend. De beroepsgroep heeft hier nu gegevens over aangeleverd. De totale jaarlijkse kosten voor de eerstelijns behandeling met cetuximab bedragen maximaal 60 miljoen euro en voldoet hiermee aan het kosten criterium.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

Hoewel de doelmatigheidsindicatie op basis van een t=0 model voldoende is, is de uitwerking van het uitkomstenonderzoek ontoereikend. Het is onduidelijk wanneer en hoe de voorgestelde onderzoeken zullen worden uitgevoerd. De vraagstelling doelmatigheidstoets is onvoldoende uitgewerkt.

Besluit

De Commissie besluit dat cetuximab in combinatie met FOLFIRI en met FOLFOX een therapeutische meerwaarde heeft en besluit ook tot meerwaarde in combinatie met CAPOX en CAPIRI. De Commissie gaat akkoord met de conclusie van de kostenprognose van maximaal 60 miljoen euro. De Commissie concludeert dat de vraagstelling doelmatigheidstoets onvoldoende is uitgewerkt.

Vraagstelling doelmatigheidstoets cetuximab (Erbix®) bij de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Samenvatting

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

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van cetuximab in de dagelijkse praktijk voor de eerste lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met epidermale groeifactor receptor EGFR-expressie en het <i>wild-type</i> KRAS gen in combinatie met chemotherapie (4 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met gemetastaseerde colorectaal carcinoom met EGFR-expressie en het <i>wild-type</i> KRAS-gen die in aanmerking komen voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie.
Vergelijkende behandeling	Eerste lijnsbehandeling met fluoropyrimidine bevattende chemotherapie regimens: FOLFOX4, FOLFIRI, CAPOX en CAPIRI. Alleen FOLFOX4 en FOLFIRI worden geanalyseerd in de doelmatigheidsindicatie.
Effectiviteit	Aantal gewonnen levensjaren (LYG) en aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).
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 semi-Markov model met vijf gezondheidstoestanden: 1) in leven zonder ziekteprogressie (eerste lijn); 2) in leven met ziekteprogressie (tweede lijn); 3) in leven met ziekteprogressie (derde lijn); 4) in leven na (on)succesvolle resectie van lever metastasen; 5) dood.
Tijdshorizon	De tijdshorizon bedraagt 20 jaar, hetgeen overeenkomt met levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	Behandeling met cetuximab/ FOLFOX4 versus FOLFOX4 resulteert in 0.49 gewonnen levensjaren en 0.38 gewonnen QALYs tegen hogere kosten van €28.318. De incrementele kosteneffectiviteit (IKER) bedraagt respectievelijk €57.382 per gewonnen levensjaar en €73.764 per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar. Behandeling met cetuximab/ FOLFIRI versus FOLFIRI resulteert in 0.35 gewonnen levensjaren en 0.27 gewonnen QALYs tegen hogere kosten van €26.501. De IKER bedraagt respectievelijk €75.977 per gewonnen levensjaar en €96.745 per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar. Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat de IKERs vooral gevoelig zijn voor de waarden van de utiliteiten voor eerste lijnsbehandeling en het aantal resecties van levermetastasen (liver metastasis resection rate).

de doelmatigheid van cetuximab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmatigheid

In het uitkomstenonderzoek zullen van 200 patiënten met gemetastaseerde colorectaal carcinoom met EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS-gen die in aanmerking komen voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie prospectief gegevens verzameld worden in observationeel onderzoek.

In samenwerking met de klinische experts (DCCG en DSCA) zal de coördinatie van het uitkomstenonderzoek geregeld worden.

De volgende gegevens zullen verzameld worden vanuit het ziekenhuisinformatiesysteem middels een case report form, identificatie van patiënten gaat via de 'kankercentra':

- Patiënt karakteristieken
- Klinische uitkomstparameters
- Direct medische kosten
- Patiënt gerapporteerde uitkomsten, zoals kwaliteit van leven, zullen separaat verzameld worden.

In een aparte prospectieve studie zullen gegevens verzameld worden over de vergelijkende eerste lijnsbehandelingen. Het studieprotocol is nog in ontwikkeling.

Gegevensverzameling doelmatige toepassing

In de observationele studie wordt een dataset gespecificeerd voor het bepalen van de doeltreffende toepassing. Deze dataset overlapt ten dele met de gegevensverzameling voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit van cetuximab.

Duur gegevensverzameling

Naar verwachting zullen gedurende 3 jaar gegevens worden verzameld.

Randvoorwaarden en knelpunten

- Bereidheid van de medische centra en de klinische experts om te participeren in de studie.
- Verandering van behandelstrategieën tijdens de duur van het uitkomstenonderzoek
- Trage inclusie; 200 patiënten worden niet geïncludeerd.
- Betrouwbaarheid van de gegevens betreffende de indirecte niet-medische kosten en de kwaliteit van leven.

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=4 jaar te ondersteunen.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab onvoldoende is uitgewerkt. Hoewel de doelmatigheidsindicatie op basis van een t=0 model voldoende is uitgewerkt, is de uitwerking van het uitkomstenonderzoek ontoereikend. De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- Onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek voor cetuximab en de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandelingen.
- Er wordt geen brede gegevensverzameling middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek') voorgesteld.
- Het gebruik, de betrouwbaarheid en de kosten van de diagnostische test voor de selectie van patiënten met

gemetastaseerd colorectaal carcinoom met het KRAS wild type gen wordt niet gerapporteerd in het uitkomstenonderzoek.

- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe kwaliteit van leven (QALY) zal worden berekend.
- Het maatschappelijk perspectief wordt niet gehanteerd. In het uitkomstenonderzoek dienen gegevens uit alle relevante kostencategorieën verzameld te worden.
- Het behandelingsalgoritme in het $t=0$ model, en het hierop gebaseerde $t=4$ model, is niet gevalideerd voor Nederland.

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 eerste lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom met epidermale groeifactor receptor EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS gen in combinatie met chemotherapie. 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. 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
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op $t=0$ jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op $t=4$ jaar, doeltreffende toepassing
- 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 4 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 aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van cetuximab uitgevoerd op 6 februari 2011 in EMBASE en MEDLINE. De volgende zoektermen zijn gebruikt: 'colorectal AND 'cancer'/exp AND ('cetuximab'/exp OR 'erbitux'/exp) AND [humans]/lim AND [English]/lim AND [priority journals]/ lim AND [2004-2011]/py AND (cost*AND effectiveness *AND [humans]/lim AND [English]/lim AND [priority journals]/lim AND [2004-2011]/py OR ('qaly'/exp AND [2004-2011]/py)).

Dit leverde 2 artikelen op waarin een kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd. Alleen de studie van Mittmann et al. waarin 3^e lijnsbehandeling van cetuximab versus best ondersteunende zorg werd vergeleken in een Canadees onderzoek is bruikbaar en is gebruikt in het $t=0$ model⁴.

De zoekstrategie van het CVZ leverde 1 relevant artikel op waarin de kosteneffectiviteit van het uitvoeren van de diagnostische test voor het KRAS gen is onderzocht bij de derde lijnsbehandeling

met cetuximab. Het uitvoeren van een diagnostische test waarna de juiste patiënten (KRAS wild-type gen) behandeld worden met cetuximab is een kosteneffectieve strategie⁵. De NICE en SMC hebben beiden een positief advies over cetuximab gegeven, gebaseerd op de NICE appraisal⁶. De NICE appraisal is gebaseerd op de klinische gegevens uit de OPUS en CRYSTAL studies uit 2009, waarin voor een beperkte groep gemetastaseerde colorectaal carcinoom patiënten een posthoc analyse van het KRAS *wild type* gen heeft plaatsgevonden^{7,8}. De appraisal betrof een smallere patiënten groep dan die waarvoor cetuximab is geregistreerd; nl. uitsluitend patiënten met een levermetastase en een goede lichamelijke conditie (ECOG score 0,1).

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 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 doelmatige toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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=4 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 doelmatigheidsindicatie in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. In het dossier wordt uitgebreid ingegaan op de doelmatigheidsindicatie op t=0, de aanvrager beschrijft het gehanteerde model en de resultaten op basis hiervan; de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor cetuximab/ FOLFOX 4 versus FOLFOX4 en de kosteneffectiviteit van cetuximab/ FOLFIRI versus FOLFIRI.

Het uitkomstenonderzoek voor cetuximab en de vergelijkbare behandelingen is summier beschreven.

Conclusie: De aanvrager heeft een uitgewerkte doelmatigheidsindicatie voor cetuximab gegeven gebaseerd op het meegeleverde t=0 model. Het uitkomstenonderzoek is onvoldoende uitgewerkt.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor cetuximab ingediend. Het meegestuurd elektronische Markov model zal na aanpassing gebruikt worden voor het bepalen van de incrementele kosteneffectiviteitsratio na 4 jaar.

4.1 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt is in het t=0 model is gebaseerd op de OPUS en CRYSTAL klinische studies^{4,5}. De inclusie van patiënten betreft de hele populatie uit deze klinische studies: dus zowel patiënten met uitsluitend levermetastasen en een goede lichamelijke conditie als patiënten met metastasen in lever en andere delen van het lichaam en dus een slechtere prognose.

4.2 *Vergelijkende behandeling*

In het t=0 model wordt cetuximab in combinatie met FOLFOX4 of FOLFIRI vergeleken met alleen FOLFOX4 of FOLFIRI.

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).

Eerste lijn:

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 zijn de fase II OPUS studie (cetuximab/ FOLFOX4) en de fase III CRYSTAL studie (cetuximab/ FOLFIRI)⁷⁻¹⁰. De aanvrager geeft aan dat de analyse nog niet is gebaseerd op de nieuwste gegevens uit de meest recente analyses, aangezien deze nog niet beschikbaar waren ten tijde van de ontwikkeling van het model. De aangepaste waarden voor de 'liver resection rate', op basis van de meest recente gegevens, kunnen in het model worden aangepast. Utiliteiten: de utiliteit van patiënten die progressie vrij blijven tijdens en na eerste lijnsbehandeling is 0,77 en is gebaseerd op gegevens uit de CRYSTAL studie. Deze utiliteit is verkregen middels EQ-5D bij een kleine groep van 37 patiënten en niet erg robuust⁷.

Resectie van levermetastasen:

Het aantal patiënten dat progressie vrij is afgeleid van de PFS curves by Adam et al.¹² De gemiddelde levensverwachting na succesvolle resectie is afgeleid van de OS curves uit Adam et al. is 4,76 jaar.

Tweede lijn:

De progressie vrije overleving is gebaseerd op de PFS curves van de tweede lijnsbehandeling met FOLFIRI en FOLFOX6 of vice versa¹³.

Voor de utiliteiten zijn geen geschikte gegevens. Aangenomen wordt dat de utiliteit lager is dan die voor de 1^e lijnsbehandeling (u=0,77) en hoger is dan die voor de 3^e lijnsbehandeling (u=0,68), nl. het gemiddelde van deze waarden u=0,73.

Derde lijn:

De kans op doodgaan en de utiliteiten komen uit de klinische studie waarin 3^e lijns behandeling van cetuximab plus best ondersteunende zorg werd vergeleken met alleen best ondersteunende zorg¹⁴.

Uitsluitend de direct medische kosten worden meegenomen in de berekening voor de eerste, tweede en derde lijnsbehandeling. De kosten voor de gezondheidstoestand resectie van levermetastasen zijn niet transparant. De aanvrager zal voor de t=4 indiening deze kosten presenteren, waarbij gebruik gemaakt zal worden van DBC prijzen, NZa tarieven en door de patiënt gemaakte kosten.

De aanvrager acht het niet zinvol de indirect niet medische kosten te includeren gezien de gemiddelde leeftijd van de patiënt (60 jaar) en de ernst van de ziekte. De aanvrager geeft niet aan waarom direct niet medische kosten, zoals reiskosten naar het ziekenhuis, niet zijn meegenomen. Deze kosten zullen wel meegenomen worden in het uitkomstenonderzoek en de t=4 analyses.

4.4 *Tijdshorizon*

De tijdshorizon van de modelstudie bedraagt 20 jaar, dit komt overeen met levenslang.

4.5 *Model*

Een semi-Markov model met vijf gezondheidstoestanden: 1) in leven zonder ziekteprogressie (eerste lijn); 2) in leven met ziekteprogressie (tweede lijn); 3) in leven met ziekteprogressie (derde lijn); 4) in leven na (on)succesvolle resectie van lever metastasen; 5) dood. In dit model wordt de ziekteprogressie en de overleving van een cohort patiënten met gemetastaseerde colorectale tumoren die EGFR expressie vertonen en KRAS *wild-type* zijn gesimuleerd over de opeenvolgende behandelingslijnen, inclusief resectie.

Behandelingstrategieën waarvoor de kosten en effecten vergeleken worden zijn: 1) cetuximab/ FOLFOX4 versus FOLFOX4, gebaseerd op de OPUS fase II klinische studie, en 2) cetuximab/ FOLFIRI versus FOLFIRI, gebaseerd op de CRYSTAL fase III klinische studie.

Patiënten beginnen met eerste lijnsbehandeling, de overgangskansen naar de opeenvolgende behandelingslijnen worden bepaald door de progressie vrije overlevingscurven uit de beschikbare klinische studies van cetuximab.

Er worden verschillende statistische analyses gebruikt voor het extrapoleren van de klinische studiegegevens, zoals de Weibull functie voor de progressie vrije overleving.

Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'in leven zonder ziekteprogressie (eerste lijn) met eerste lijnsbehandeling.

Patiënten blijven hier totdat:

- a) ze doodgaan voordat de tumor progressie optreedt, ze gaan naar de gezondheidstoestand 'dood'
- b) ze tumor progressie hebben, ze gaan naar de volgende gezondheidstoestand 'in leven met ziekteprogressie (tweede lijn)
- c) ze in aanmerking komen voor curatieve levermetastase resectie, ze gaan naar de gezondheidstoestand 'in leven na (on)succesvolle resectie van lever metastasen'.

Patiënten die een succesvolle curatieve levermetastase resectie hebben ondergaan blijven progressie vrij. Ze blijven gemiddeld nog 4,76 jaar in leven¹². Ook patiënten waar de levermetastase resectie niet succesvol kon worden uitgevoerd blijven in de gezondheidstoestand progressie vrij volgens de aanvrager. Het aantal patiënten waarbij een complete resectie van de levermetastase niet mogelijk is bedraagt 28%⁷.

Na succesvolle en na onsuccesvolle levermetastase resectie kan tumor progressie optreden waarna adjuvante chemotherapie gegeven kan worden, hetgeen resulteert in een zeer bescheiden overlevingswinst (CieBOM).

Alle patiënten gaan bij ziekteprogressie in de 1^e lijn of na een onsuccesvolle lever metastase resectie naar de gezondheidstoestand 'in leven met ziekteprogressie (tweede lijn).

Patiënten blijven hier totdat:

- a) ze doodgaan voordat de tumor progressie optreedt, ze gaan naar de gezondheidstoestand 'dood'
- b) ze tumor progressie hebben, ze gaan naar de volgende gezondheidstoestand 'in leven met ziekteprogressie (derde lijn)

Alle patiënten gaan bij ziekteprogressie in de 2e lijn naar de gezondheidstoestand 'in leven met ziekteprogressie (derde lijn).

Patiënten blijven hier totdat:

- a) ze doodgaan voordat de tumor progressie optreedt, ze gaan naar de gezondheidstoestand 'dood'
- b) ze tumor progressie hebben waaraan ze overlijden, ze gaan 'dood'.

De modelstructuur dient gevalideerd te worden voor het Nederlandse behandelalgoritme. De aanvrager stelt dat door een klinisch expert mondeling is bevestigd dat het model bruikbaar is, dit is niet verifieerbaar.

De overgangskansen tussen de gezondheidstoestanden worden bepaald op basis van de PFS curves uit de relevante klinische studies (zie par. 4.3).

Panitimumab is geen optie als derde lijnsbehandeling in de modelstudie. Dit aangezien patiënten die al met een antilichaam tegen de EGFR behandeld zijn, niet gevoelig zijn voor eenzelfde behandeling. Cetuximab is geregistreerd voor alle behandelingslijnen bij mCRC, terwijl panitimumab uitsluitend als 3^e lijnsbehandeling is geregistreerd. Na een eerste lijnsbehandeling met cetuximab is een derde lijnsbehandeling met panitimumab dus niet effectief. Dit komt overeen met de aanbevelingen in de NCCN richtlijnen voor colorectaal carcinoom¹⁵.

Univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd voor de volgende variabelen:

- Disconterings percentages
- Kosten van bijwerkingen
- Toedieningskosten van het geneesmiddel
- Kosten van best ondersteunende zorg
- Kosten van curatieve lever metastase resectie
- Utiliteiten in de 1^e en 2^e en 3^e lijnsbehandeling

- Utiliteiten in de post operatieve periode, na succesvolle resectie

Een scenario analyse is uitgevoerd voor verschillende lever resectie kansen en voor verschillende analyseduren ('timehorizon').

Daarnaast zijn probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd om de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteit te testen.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Behandeling met cetuximab/ FOLFOX4 versus FOLFOX4 resulteert in 0.49 gewonnen levensjaren en 0.38 gewonnen QALYs tegen hogere kosten van €28.318. De incrementele kosteneffectiviteit (IKER) bedraagt respectievelijk €57.382 per gewonnen levensjaar en €73.764 per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar.

Behandeling met cetuximab/ FOLFIRI versus FOLFIRI resulteert in 0.35 gewonnen levensjaren en 0.27 gewonnen QALYs tegen hogere kosten van €26.501. De IKER bedraagt respectievelijk €75.977 per gewonnen levensjaar en €96.745 per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar.

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat de IKERs vooral gevoelig zijn voor de waarden van de utiliteiten voor eerste lijnsbehandeling en het aantal resecties van levermetastasen (liver metastasis resection rate).

Conclusie: De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie voldoende uitgewerkt. De volgende aanvullingen vindt de CFH essentieel.

- Het model dient gevalideerd te worden voor de Nederlandse behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom (EGFR positief, KRAS WT).
- Het is niet duidelijk op welke wijze de diagnostische test voor de KRAS gen status in het model verwerkt is. Dit betreft zowel de selectie van de patiënten als de kosten van deze test. Voor de derde lijnsbehandeling is aangetoond dat de diagnostische test voor behandeling met cetuximab kosteneffectief is⁵. Er zijn nog geen aanwijzingen of dit ook voor de eerste lijnsbehandeling met cetuximab het geval is.
- De gezondheidszorgconsumptie voor Nederland is niet (inzichtelijk) gerapporteerd.
- Ook de kosten voor de gezondheidstoestand 'resectie van levermetastasen' is niet transparant.
- De onderliggende modelaannames zijn summier en verspreid over het dossier beschreven.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft verschillende uitkomstenonderzoeken die mogelijk gebruikt kunnen worden om de incrementele kosten-utiliteit en incrementele kosten-effectiviteit en de doeltreffende toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk te bepalen.

De planning voor het prospectieve observationele onderzoek naar behandeling met cetuximab in de eerste lijn is start van het onderzoek in het 3^e kwartaal van 2011, na 3 jaar gegevens verzamelen, in het 3^e kwartaal van 2014 analyse van de gegevens en eind 2014 rapportage van het onderzoek. De planning voor de uitkomstenonderzoeken naar de vergelijkende eerste lijnsbehandelingen, resecteerbare levermetastasen en kwaliteit van leven worden niet expliciet vermeld.

5.1. Patiëntenpopulatie

In het uitkomstenonderzoek zullen van 200 patiënten die cetuximab ontvangen prospectief gegevens worden verzameld in observationeel onderzoek.

De inclusiecriteria voor de patiënten zijn vergelijkbaar met de OPUS en CRYSTAL studies⁷⁻¹⁰:

- Patiënten ouder dan 18 jaar
- Histologisch bevestigd adenocarcinoom van het colon of rectum
- Metastasen die zich voor het eerst openbaren en niet curatief resecteerbaar zijn
- Gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR expressie en het KRAS wild-type gen

- Goede lichamelijke conditie: ECOG performance status score van 0, 1 of 2 en levensverwachting van meer dan 12 weken
- Adequate hematologische, nier en lever functies
- Patiënten moeten 'informed consent' tekenen voor deelname

De exclusie criteria zijn:

- Patiënten mogen niet eerder behandeld zijn met een monoklonaal antilichaam tegen de EGF receptor; of een irinotecan bevattend chemotherapie schema, of eerder behandeld zijn voor hun metastasen
- Adjuvante behandeling die binnen 6 maanden of korter was gestopt voor start van de klinische studie
- Behandeling met radiotherapie, chirurgische ingreep of andere 'trial drug' binnen 30 dagen voor start klinische studie.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager specificeert de vergelijkende behandelingen niet. De meest voor de hand liggende vergelijkende behandelingen waarmee cetuximab-bevattende schema's vergeleken dienen te worden, zijn FOLFOX, FOLFIRI, en CAPOX¹¹.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

In het uitkomstenonderzoek zullen van 200 patiënten met gemetastaseerde colorectaal carcinoom met EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS-gen die in aanmerking komen voor eerste lijnsbehandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie prospectief gegevens verzameld worden in observationeel onderzoek.

In samenwerking met de klinische experts van de 'Dutch Colorectal Cancer Group' (DCCG) en de 'Dutch Surgical Colorectal Audit'(DSCA) zal de coördinatie van het uitkomstenonderzoek geregeld worden. Op dit moment is de samenwerking met de DCCG nog niet gerealiseerd.

In het uitkomstenonderzoek zullen naar verwachting zowel perifere ziekenhuizen als academische centra participeren. Het is nog niet duidelijk welke ziekenhuizen dit zijn en hoeveel patiënten per ziekenhuis zullen deelnemen.

De intentie is een arts als studie coördinator te benoemen met daarnaast een 'steering committee' bestaand uit 3 oncologen dit voor het bewaken van de voortgang van het onderzoek.

De volgende gegevens zullen verzameld worden vanuit het ziekenhuisinformatiesysteem middels een case report form, identificatie van patiënten zal gaan via de 'kankercentra':

- Patiëntkarakteristieken
- Klinische uitkomstparameters: progressie vrije overleving (PFS); algehele overleving (OS); tumor respons rate (RR); tijd tot het falen van de behandeling; resectie rates van metastases (R0-R1); kwaliteit van leven - middels EQ-5D en ziektespecifieke vragenlijsten.
- Direct medische kosten: behandeling met cetuximab en andere behandelingen; kosten van poliklinische opname; bezoek aan de verpleegkundige; bezoek aan de arts; labkosten; additionele kosten van farmaceutische zorg; kosten van bijwerkingen.
- De indirect medische kosten, zoals reiskosten naar het ziekenhuis, zijn relevant.

De gegevens zullen worden vastgelegd in een case report form.

Patiënt gerapporteerde uitkomsten, zoals kwaliteit van leven, zullen verzameld worden in een aparte studie.

Het is niet duidelijk hoe en in welke centra gegevens over de vergelijkende behandelingen verzameld zullen gaan worden.

De intentie is in een prospectieve studie de volgende gegevens te verzamelen: patiënt karakteristieken; tumor karakteristieken; metastase karakteristieken; adjuvante behandelingen; effectiviteit en bijwerkingen van cetuximab en adjuvante behandelingen; en de gezondheidszorgconsumptie na diagnose.

Het is niet bekend hoeveel patiënten geïncludeerd worden, de in- en exclusiecriteria en het 'case report form' ontbreken eveneens. Het studieprotocol is nog in ontwikkeling.

5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosten-effectiviteit van cetuximab zal berekend worden met behulp van het zonodig aangepaste t=0 model.

5.5. De doelmatige toepassing van cetuximab in de dagelijkse praktijk

Voor het bepalen van de doeltreffende toepassing zullen de volgende gegevens worden verzameld binnen de prospectieve observationele studie naar de eerste lijnsbehandeling van cetuximab voor naar verwachting 200 patiënten.

- Aantal (Nederlandse) patiënten en populatie
- Medicatie gebruik
- Effectparameters: PFS, OR, OS
- Maandelijks follow-up
- Patiënt gerelateerde gegevens: demografie; tumor classificatie; metastase classificatie; aantal toedieningen cetuximab; totaal aantal toedieningen chemotherapie; totaal aantal bijwerkingen; bijwerkingen/ complicaties; de duur van ziekenhuisopnamen; poliklinische bezoeken; lab testen; tumor resecties en aantal 'failures'
- Patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven: EQ-5D en ziekte specifieke vragenlijsten
- Gezondheidszorgconsumptie gegevens

Conclusie:

Het is op dit moment niet inzichtelijk of op basis van het uitkomstenonderzoek een uitspraak over de incrementele kosteneffectiviteit van cetuximab in vergelijking tot de huidige eerste lijnsbehandelingen in de dagelijkse praktijk mogelijk is. Dit geldt ook voor een uitspraak over de doeltreffende toepassing van cetuximab. De opzet van het uitkomstenonderzoek dient verder uitgewerkt te worden.

De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek in één prospectief op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom moet worden uitgevoerd, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek¹⁶. Belangrijke punten van aandacht zijn:

- De gepresenteerde uitwerking van het uitkomstenonderzoek is niet transparant.
- Belangrijk punt van aandacht is dat naast gegevens over de eerste lijnsbehandeling met cetuximab ook gegevens over de vergelijkende behandelingen worden verzameld, bij dezelfde patiëntenpopulatie.
- De aanvrager dient het studieprotocol en de case report forms toe te voegen; de samenwerking met de beroepsgroep en de individuele behandelaren transparant te presenteren; en aan te geven welke ziekenhuizen zullen participeren en hoeveel patiënten per ziekenhuis zullen deelnemen.
- De gegevensverzameling in het uitkomstenonderzoek dient uitgebreid te worden:
 - Kosten van de diagnostische test voor het vaststellen van de KRAS gen status.
 - De aanname dat indirect niet medische kosten niet relevant zijn, zoals werkverzuim dient geverifieerd te worden.
 - Voor het behandelingsalgoritme moet rekening gehouden worden met de dynamiek in het klinisch handelen.
 - De behandelingen na een curatieve leverresectie dienen geanalyseerd te worden in de praktijk.
 - Kosten van beeldvorming, zoals CT scan en MRI, om het behandelingseffect te analyseren moeten worden meegenomen.
 - Evenals de kosten voor best ondersteunende zorg.
 - De aanvrager dient uit te werken op welke wijze en bij hoeveel patiënten kwaliteit van leven gegevens verzameld worden. Idealiter worden utiliteiten middels de EQ-5D gemeten voor elk van de gezondheidstoestanden in het model, bijvoorbeeld bij de patiënten die geïncludeerd zijn in het prospectieve uitkomstenonderzoek.
- De aanvrager dient inzichtelijk te maken hoe de gegevens over de curatieve lever resectie in geval van chirurgisch te behandelen lever metastasen verzameld worden en volgens welke richtlijn gehandeld wordt. Het is wenselijk deze gegevens te verzamelen in de prospectieve op de indicatie gebaseerde patiënt registratie.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat het uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is. Voor het al of niet curatief kunnen behandelen van lever metastasen (lever resectie) is consensus van de behandelaren, de oncologisch chirurgen, nodig.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager meer duidelijkheid dient te verschaffen over de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek. Idealiter verzameld de aanvrager alle gegevens in één prospectief op de indicatie gebaseerde patiënt registratie voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom¹⁶. De aanvrager dient te motiveren waarom vier aparte onderzoeken worden uitgevoerd. Voor het hele onderzoek dient een studieprotocol in het dossier opgenomen te worden 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. De aanvrager geeft aan dat mogelijkheid tot deelname aan CAIRO5 wordt onderzocht.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende punten:

- Bereidheid van de medische centra en de klinische experts om te participeren in de studie, prospectieve gegevens te verzamelen en retro-prospectieve gegevens te analyseren (vraag: aanvrager dient dit toe te lichten).
- Verandering van behandelstrategieën tijdens de duur van het uitkomstenonderzoek
- Geen 200 patiënten kunnen includeren voor behandeling met cetuximab, bv. ten gevolge van trage inclusie.
- Betrouwbaarheid van de gegevens betreffende de indirecte niet-medische kosten.
- Betrouwbaarheid van de kwaliteit van leven gegevens.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn.

De CFH vindt het essentieel dat duidelijk wordt hoe valide de diagnostische test voor het bepalen van de KRAS gen status is, op welke wijze deze test wordt uitgevoerd en door welke centra in Nederland. Dit is essentieel voor het behandelen van de juiste patiëntenpopulatie met cetuximab. De beroepsgroep geeft aan dat deze diagnostische test grotendeels gecentraliseerd wordt gedaan, waarbij de kosten rond de 800 euro per patiënt liggen. Daarnaast is een belangrijk punt in hoeverre de patiënten die cetuximab of een vergelijkbare behandeling ontvangen vergelijkbaar zijn, aangezien deze gegevens in afzonderlijke prospectieve onderzoeken verzameld worden. De aanvrager dient verder inzichtelijk te maken hoe de gegevens over de curatieve lever resectie in geval van chirurgisch te behandelen lever metastasen verzameld worden en volgens welke richtlijn gehandeld wordt. Het is wenselijk deze gegevens te verzamelen in de prospectieve op de indicatie gebaseerde patiënt registratie.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat er geen lopend onderzoek is dat gebruikt kan worden om de bepaling van de doelmatigheid na 4 jaar te ondersteunen. In de NICE appraisal van 2009 wordt gerefereerd naar de COIN studie, een fase III klinische studie waarin eerste lijnsbehandeling van cetuximab met FOLFOX wordt bestudeerd. Uit de ongepubliceerde gegevens van de COIN studie blijkt dat de combinatie behandeling cetuximab met CAPOX leidt tot een verhoogde toxiciteit waardoor een dosisaanpassing voor capacetabine noodzakelijk is, verder zijn de resultaten niet gecorrigeerd voor de KRAS status. Uit de reactie van de beroepsgroep zal de cetuximab/CAPOX combinatie in de praktijk toegepast gaan worden. Mogelijk is deze studie waardevol voor de t=4 indiening.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cetuximab onvoldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie op basis van een t=0 model is voldoende. De uitwerking van het uitkomstenonderzoek is ontoereikend. De voornaamste redenen voor dit oordeel zijn:

- Onduidelijkheid over de opzet en uitvoering van het uitkomstenonderzoek voor cetuximab en de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandelingen.
- Er wordt geen brede gegevensverzameling middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek') voorgesteld.
- Het gebruik, de betrouwbaarheid en de kosten van de diagnostische test voor de selectie van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met het KRAS wild type gen wordt niet gerapporteerd in het uitkomstenonderzoek.
- Het is onvoldoende inzichtelijk hoe kwaliteit van leven (QALY) zal worden berekend.
- Het maatschappelijk perspectief wordt niet gehanteerd. In het uitkomstenonderzoek dienen gegevens uit alle relevante kostencategorieën verzameld te worden.
- Het behandelingsalgoritme in het t=0 model, en het hierop gebaseerde t=4 model, is niet gevalideerd voor Nederland.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

10. Referenties

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Hakkaart-van Royen L, Tan S.S., Bouwmans C.A.M. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg, geactualiseerde versie December 2010. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Mittmann N, Au HJ, Tu D et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J. Natl. Cancer Inst* 2009; 101(17):1182-1192.
5. Shiroya T, Motoo Y, Tstani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2010;14(6):376-384.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 176. Londen: NICE, 2009. via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>.
7. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
9. Van Cutsem E, Koehne C-H, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011
11. Farmacotherapeutisch rapport cetuximab (Erbix®) bij de indicatie 'eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie en wild-type KRAS', CVZ maart 2011.
12. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-657.
13. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reversed sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-237.
14. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines™ Version 2.2011. Practical Guidelines in oncology. Colon Cancer.
16. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.