

# Eén herzien advies en één nieuw advies

## Commissie BOM

De commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komt jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De resultaten van deze adviezen worden doorgaans als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en tevens in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen van de commissie BOM zijn in pdf-formaat te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM);
- prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (secretaris commissie BOM);
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden;
- dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO);
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam;
- dr. R. (Renée) Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen;
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch;
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede;
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam;
- ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam;
- dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam (bestuurslid NVMO);
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht.

## Rectificatie advies docetaxel bij hoofd-halstumoren

In het advies over docetaxel bij hoofd-halstumoren, dat is gepubliceerd in de vorige uitgave van *Medische Oncologie* (2008;5:55-6), stond per abuis vermeld dat het middel voor deze indicatie nog niet was geregistreerd. Sanofi-Aventis heeft erop gewezen dat docetaxel wel voor deze indicatie is geregistreerd. De adviestekst op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) is inmiddels aanpast.

Onlangs heeft de commissie BOM de klinische plaats bepaald van panitumumabmonotherapie en cetuximabmonotherapie in de derde lijn bij de behandeling van het chemotherapierefractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Ook bogen de commissieleden zich op basis van onlangs beschikbaar gekomen studieresultaten opnieuw over bevacizumab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, waarover de commissie in 2005 eerder een advies uitbracht.

## Herbeoordeling: bevacizumab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

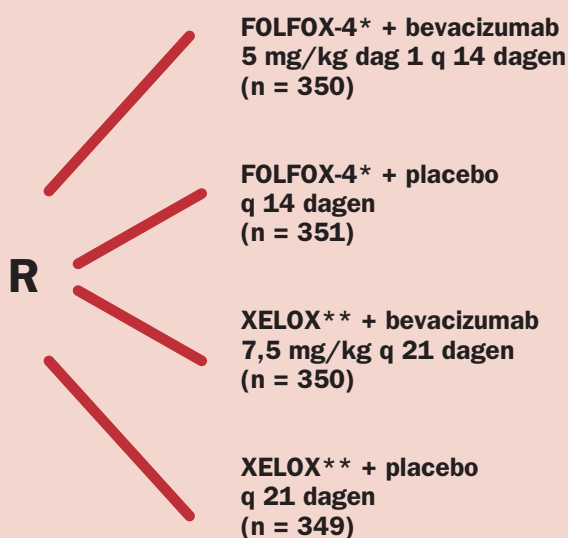
In 2005 heeft de commissie BOM geconcludeerd dat toevoeging van bevacizumab aan fluoropyrimidinebevattende chemotherapie bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom meerwaarde had [1]. Deze conclusie was gebaseerd op twee studies waarin bevacizumab werd toegevoegd aan een wekelijks schema van irinotecan gecombineerd met 5-FU/leucovorin (Hurwitz et al [2]) of aan een wekelijks schema van 5-FU/leucovorin (Kabbinar et al [3]). In beide studies nam het responspercentage toe met ongeveer 10 procent, de progressievrije overleving (PFS) met respectievelijk 4,4 maanden en 3,7 maanden en de totale overleving met respectievelijk 4,7 maanden en 3,7 maanden. Omdat de extra toxiciteit door toevoeging van bevacizumab beperkt was, werd volgens de Paskwil-criteria gesteld dat toevoeging van bevacizumab aan 5FU-bevattende chemotherapie voortaan als standaardbehandeling kon worden beschouwd.

Recentelijk verschenen de resultaten van een grote studie van Saltz et al [4], waarin de meerwaarde van toevoeging van bevacizumab aan de combinatie van fluoropyrimidine (FOLFOX-4 of capecitabine) met oxaliplatine als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom werd onderzocht. De resultaten van deze studie hebben geleid tot een hernieuwd advies van de commissie BOM over bevacizumab voor deze indicatie.

### Opzet studie

In deze studie van Saltz et al werden 1.041 patiënten in een 2 x 2 *factorial design* gerandomiseerd tussen behandeling met FOLFOX-4 of XELOX met bevacizumab of placebo. De behandelingschema's zijn weergegeven in figuur 1. Binnen de opzet van de studie werd de behandeling gecontinueerd tot progressie of voortgezet tot 48 weken. Primair eindpunt van de studie was PFS. Secundaire eindpunten waren totale overleving, responspercentage, responsduur en tijd tot progressie. De resultaten van de studie zijn samengevat in tabel 1.

Wat opvalt is dat er slechts een geringe toename was in PFS (9,4 maanden versus 8,0 maanden;  $p = 0,0023$ ) en dat er geen ver-



\* Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> dag 1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1, bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door 22-uursinfuus 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> dagelijks, eens per 14 dagen.

\*\* Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> dag 1, capecitabine 2 d.d. 1000 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14, eens per 21 dagen.

**Figuur 1.** Bevacizumab versus placebo in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.

schillen waren met betrekking tot de overige eindpunten van de studie. In een geplande subsetanalyse werd gekeken of er verschil was tussen toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX of aan XELOX. Hieruit bleek dat alleen in combinatie met XELOX een klinisch significante, maar bescheiden verlenging van de PFS werd bereikt (9,3 maanden versus 7,4 maanden; HR: 0,77; CI: 0,63-0,94). De overige eindpunten waren niet verschillend. De tweedelijnsbehandeling verschilde niet tussen beide groepen (respectievelijk 46 procent en 53 procent werd na staken van de studiemedicatie behandeld met irinotecan met of zonder bevacizumab, 5-FU, capecitabine, cetuximab of bevacizumabmonotherapie). De patiëntgroepen waren onderling goed vergelijkbaar ten aanzien van leeftijd (mediaan 60 jaar),

performancestatus (60 procent; PS = 0), primaire tumor (67 procent colon en 33 procent rectum), synchrone metastasen (35-40 procent), het aantal aangedane organen (38-44 procent: 1 orgaan; 32-36 procent: 2 organen; overige: 3 organen of meer) en voorafgaande adjuvante chemotherapie (22-26 procent).

De auteurs opperen dat het verschil in PFS kleiner was dan verwacht, doordat de patiënten in beide groepen relatief kort werden behandeld (27 weken versus 25 weken). In de bevacizumabgroep werd slechts 29 procent van de patiënten behandeld tot progressie en in de placebogroep 47 procent. Toxiciteit, grotendeels toegeschreven aan de gegeven chemotherapie, vormde bij respectievelijk 30 procent en 21 procent de reden om de behandeling te stoppen. Bij respectievelijk 5 procent en 2 procent van de patiënten leek de toxiciteit het gevolg te zijn van bevacizumab of placebo. Bovendien bleek bij tweederde van de patiënten bij wie toxiciteit de oorzaak van het stoppen van de behandeling was, sprake te zijn van toxiciteit graad 1-2. Hierdoor werd slechts bij een kleine groep patiënten bevacizumab als monotherapie gecontinueerd.

Dit is een duidelijk verschil met de studies van Hurwitz et al [2] en Kabbinar et al [3], waarin de behandeling in de bevacizumabarm 7 tot 13 weken langer werd gecontinueerd. De auteurs onderbouwen hun veronderstelling dat langer behandelen een groter verschil in PFS zou hebben laten zien, door introductie van een secundair eindpunt: *PFS on treatment* (ziet tabel 1). Hierin wordt de mediane tijd tot progressie gecorrigeerd ('gecensord') voor events die optreden 4 weken of langer na het staken van de behandeling. Op deze manier gedefinieerd bedroeg de *PFS on treatment* 10,4 maanden voor de groep met bevacizumab en 7,9 maanden voor de placebogroep ( $p < 0,0001$ ). Overigens is hiermee het ontbreken van een verschil in respons niet verklaard. De toename van toxiciteit (graad 3-4) door toevoeging van bevacizumab bedroeg 16 procent en door toevoeging van placebo trad bij 8 procent toxiciteit graad 3-4 op. Veneuze trombo-embolische complicaties (8 procent versus 5 procent) en hypertensie (4 procent versus 1 procent) kwamen vaker voor tijdens behandeling met bevacizumab. Gastro-intestinale perforaties, gestoorde wondgenezing en proteïnurie kwamen nauwelijks of niet voor.

### Beschouwing

Toevoeging van bevacizumab aan oxaliplatinebevattende chemotherapie leidde in deze studie tot een geringe toename van de PFS, zonder effect op de OS, RR of responsduur. De toename in PFS is duidelijk kleiner dan bij eerdere combinatie met irinotecanbevattende chemotherapie. De oorzaak van het kleinere verschil wordt door de

	Bevacizumab + FOLFOX-4 of XELOX	Placebo + FOLFOX-4 of XELOX	Vershil	P-waarde	Paskwil-criteria
PFS	9,4 mnd (p = 0,0023)	8,0 mnd	1,4 mnd	0,0023	+/-
PFS on treatment	10,4 mnd (p < 0,0001)	7,9 mnd	2,5 mnd	< 0,0001	+
OS	21,3 mnd (n.s.)	19,9 mnd	1,4 mnd	n.s.	-
RR	38%* (47%)	38%* (49%)	0%	n.s.	-
Responsduur	8,4 mnd	7,4 mnd	1,0 mnd	n.s.	-
TTF	6,9 mnd	6,0 mnd	0,9 mnd	n.s.	-

\* Opgegeven percentages na correctie door Independent Response Review Committee (tussen haakjes: door onderzoekers zelf opgegeven percentages).

**Tabel 1.** Samenvatting van de studieresultaten van Saltz et al [4].

auteurs toegeschreven aan het voortijdig staken van de bevacizumab-toediening – dat wil zeggen: voordat ziekteprogressie optrad en zonder dat toxiciteit (graad 1-2) hiertoe aanleiding gaf. In de discussie geven de auteurs aan dat 'some investigators may not have fully appreciated that the protocol specifically permitted the discontinuation of one or more drugs while allowing for the continuation of others'.

Niet alleen in vergelijking met de studies van Hurwitz et al en Kabbinavar et al zijn de resultaten van deze FOLFOX/ XELOX-studie teleurstellend. Ook in vergelijking met eerdere studies waarin bevacizumab aan een oxaliplatinebevattend schema werd toegevoegd, wijken de huidige resultaten af. In 2007 publiceerden Giantonio et al [5] de resultaten van een gerandomiseerde studie waarin FOLFOX-4 als behandeling – in de tweede lijn – werd gecombineerd met bevacizumab of werd vergeleken met bevacizumabmonotherapie. Toevoeging van bevacizumab aan oxaliplatinebevattende chemotherapie (na eerdere progressie onder behandeling met irinotecan en 5-FU) leidde tot een langere overleving (van 10,8 maanden naar 12,9 maanden;  $p = 0,0011$ ), een toename van de PFS (van 4,7 maanden naar 7,3 maanden;  $p < 0,0001$ ) en een hoger responspercentage (van 8,6 procent naar 22,7 procent;  $p < 0,0001$ ).

### Bespreking

De studie van Saltz et al is een grote studie ( $N = 1.041$ ) met een heldere opzet bij patiënten die in eerste lijn worden behandeld met een oxaliplatinebevattend schema in verband met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. De patiëntkarakteristieken laten zien dat het om een groep patiënten gaat met relatief gunstige prognostische kenmerken, vergelijkbaar met de patiënten in de studie van Hurwitz

et al. In tegenstelling tot deze studie blijkt bij Saltz et al dat toevoeging van bevacizumab aan een oxaliplatinebevattend schema slechts tot een beperkte verlenging van de PFS leidt, zonder een gunstige effect op overleving of responskans. Op zich beoordeeld zou op grond van de Paskwil-criteria aan bevacizumab, zoals toegepast in de studie van Saltz, geen meerwaarde worden toegekend. Omdat de andere genoemde studies, hoewel deels anders van opzet, wel bij het eerder gepubliceerde oordeel van de commissie BOM aansluiten, zijn er op dit moment onvoldoende argumenten om het oordeel over bevacizumab te herroepen. De commissie is wel van oordeel dat de behandelduur met bevacizumab (tot progressie) van invloed zou kunnen zijn op de bereikte resultaten [6, 7].

### Samenvatting

Toevoeging van bevacizumab aan oxaliplatinebevattende chemotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom leidt tot een beperkte verlenging van de progressievrije overleving, zonder toename van responskans of overleving. Deze resultaten zijn teleurstellend in vergelijking tot andere studies.

Uitgaande van de huidige gegevens lijkt toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie alleen meerwaarde te hebben als de behandeling kan worden voortgezet tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Toevoeging van bevacizumab om een hogere of snellere respons te bereiken, lijkt in combinatie met XELOX of FOLFOX op grond van deze studie niet zinvol.

### Conclusie

Met inachtneming van eerdere studieresultaten heeft toevoeging van bevacizumab aan standaardchemotherapie beperkte meerwaarde, mits de behandeling langere tijd – dat wil zeggen: tot progressie – kan worden gecontinueerd.

### Referenties bevacizumab

1. Willemsse PHB, Tjan-Heijnen VCG, Bochove A van, et al (NVMO-commissie BOM). Bevacizumab als eerstelijnsbehandeling van het colorectaalcarcinoom. *Med Oncol* 2005;2:43-5.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
3. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3692-705.
4. 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.
5. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
6. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BR1TE). *J Clin Oncol* 2008;33:5326-34.
7. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-9.

## Panitumumab- en cetuximab-monotherapie in de derde lijn bij de behandeling van het chemotherapierefractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER/ErbB-familie van tyrosinekinaseceloppervlaktereceptoren die zijn ontregeld in vele tumoren. In circa 60 tot 80 procent van de gevallen van colorectaalcarcinoom is er sprake van EGFR-overexpressie of van upregulatie van het EGFR-gen. Verhoogde EGFR-expressie is geassocieerd met een slechte prognose bij het colorectaalcarcinoom. Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR, zoals cetuximab, lieten in eerdere studies (bescheiden) activiteit zien bij chemotherapierefractaire patiënten [1, 2]. De mate van de respons bleek verrassenderwijs niet te zijn gerelateerd aan de mate van EGFR-expressie in de tumorcellen.

Panitumumab is, evenals cetuximab, een antilichaam dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en voorkomt, na binding, receptordimerisatie, EGFR-tyrosine-autofosforylatie en verdere activering van *downstream signalling*, resulterend in remming van cellulaire proliferatie en tumorgroei, en apoptose-inductie [3].

Paskwil-criteria	Panitumumab	BSC	Vershil	P-waarde	Goed	Onvoldoende
Respons	17%	0%	17%	0,007		X
Mediane responsduur	19,7 wk	n.v.t.	19,7 wk		X	
Mediane PFS	12,3 wk	7,3 wk	5 wk	< 0,0001 (HR = 0,45; 95% CI: 0.34-0,59)		X
Gemiddelde PFS	19,0 wk	9,3 wk	9,7 wk	< 0,0001	X	
Mediane overleving	8,1 mnd	7,6 mnd	0,5 mnd	n.s.	n.t.b.	
1-jaarsoverleving	±25%	±25%	0%	n.s.	X	
Mortaliteit	0%	0%			X	
Toxiciteit graad 3-4	35%	20%	15%		X	
Zwaarte behandeling	1x per 2 weken intraveneus	n.v.t.			X	
Kwaliteit van leven	niet vermeld	niet vermeld				n.v.t.
Kosten	17.840 euro voor 8 behandelingen (16 weken) (70 kg)	n.v.t.				

**Tabel 1.** Effect panitumumab bij patiënten zonder aangetoonde KRAS-genmutatie (Amado et al, *J Clin Oncol* 2008 [8]).

### KRAS-gen

Mutaties in het KRAS-gen, de humane homolog van het *Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene*, worden gevonden bij circa 30 tot 50 procent van de colorectaalcarcinoompatiënten. 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 EGFR-remmers [4-7]. 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. Daarom werd in twee posthoc-analyses gekeken of het effect van panitumumab en cetuximab verschillend was voor patiënten met een gemuteerd versus een ongemuteerd KRAS-gen [8, 9].

### Studie panitumumab

In 2007 verschenen de resultaten van een internationale, open label, gerandomiseerde fase-III-studie waarin chemotherapierefractaire patiënten (twee lijnen – 63 procent – of drie lijnen – 33 procent) werden gerandomiseerd tussen panitumumab of *best supportive care* (BSC) [10]. Alleen patiënten met minimaal 1 procent EGFR-expressie werden geïncludeerd. Van de 1.040 geregistreerde patiënten was 27 procent EGFR-negatief en voldeed 38 procent niet aan de inclusiecriteria, met name door laboratoriumafwijkingen. Uiteindelijk werden 463 patiënten gerandomiseerd (231 voor panitumumab + BSC versus 232 voor alleen BSC). Panitumumab werd intraveneus toegediend in 1 uur in een dosis van 6 mg/kg iedere 2 weken. Van groot belang in deze studie is het feit dat patiënten die progressief waren in de BSC-arm alsnog panitumumab mochten krijgen (cross-over). Uiteindelijk betrof dit 176 patiënten (76 procent). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren responsduur, totale overleving en toxiciteit.

### Studieresultaten panitumumab

De mediane PFS was 8 weken (P + BSC) versus 7,3 weken (BSC) (n.s.). Door het snel progressieve karakter van de ziekte en de opzet van de studie met een eerste evaluatie na 8 weken was er een steile daling van de curve na de eerste 8 weken. Indien om die reden werd gekeken naar de – gemiddelde – PFS (in plaats van de mediane PFS), was het verschil circa 5 weken (13,8 weken P + BSC versus 8,5 weken voor BSC alleen). De *hazard ratio* (HR) was 0,54 (95 procent CI: 0,44-0,66;  $p < 0,0001$ ). De respons was 10 procent voor panitumumab

(P + BSC) versus 0 procent voor BSC, met een mediane responsduur van 17 weken. De ziekte bleef stabiel bij respectievelijk 27 procent (P + BSC) en 10 procent (BSC) van de patiënten. Er was geen verschil in overleving tussen beide groepen (circa 6 maanden), waarbij moet worden aangetekend dat door het cross-overdesign 76 procent van de patiënten in de BSC-arm alsnog panitumumab kreeg bij progressie. De toxiciteit van de behandeling bestond, zoals te verwachten is bij een EGFR-remmer, hoofdzakelijk uit huidtoxiciteit en maag-darmklachten, waarvan circa 35 procent graad 3-4. Opvallend was het hoge percentage graad 3-4 toxiciteit (20 procent) in de BSC-arm. Bij een niet vooraf geplande subsetanalyse was er een overlevingsvoordeel van circa 2 maanden voor patiënten met huidtoxiciteit graad 2-4.

### KRAS en panitumumab

Bij het merendeel van de patiënten, respectievelijk 90 procent (P) en 94 procent (BSC), kon de KRAS-genmutatiestatus worden vastgesteld. Hierbij werden de 7 belangrijkste mutaties bepaald met een gevalideerde KRAS-genmutatiekit uit paraffinematiaal. Respons op panitumumab bleek vrijwel alleen op te treden bij patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen (17 procent versus 0 procent). Ook was de mediane PFS significant langer (12,3 weken versus 7,3 weken; HR = 0,45;  $p < 0,0001$ ). Het verschil tussen de gemiddelde PFS was 10 weken (19,0 weken P + BSC versus 9,3 weken voor BSC alleen;  $p < 0,0001$ ) [11]. Bij een gemuteerd gen had de behandeling met panitumumab geen enkel effect. Deze kwantitatieve interactie (verschil in de mate van het effect) was statistisch significant ( $p < 0,0001$ ). Dit betekent dat de aan- of afwezigheid van KRAS-genmutatie een belangrijke voorspeller is voor de effectiviteit van panitumumab. Patiënten met een gemuteerd KRAS-gen hadden in deze analyse overigens een slechtere mediane overleving dan patiënten waarbij het KRAS-gen niet was gemuteerd (8,1 maanden ongemuteerd versus 4,9 maanden voor de gemuteerde groep; HR: 0,67), onafhankelijk van wel of geen behandeling met panitumumab, wat aangeeft dat in deze studie de aanwezigheid van een KRAS-genmutatie bovendien prognostisch ongunstig is.

De patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen die aanvankelijk in de BSC-groep zaten hadden na cross-over een vergelijkbare verlenging van de PFS als diegenen die direct werden behandeld met panitumumab. Ook was de overleving van deze groep hetzelfde (8,1 maanden versus 7,6 maanden voor de cross-overgroep; n.s.), wat aangeeft dat uitgestelde behandeling nog werkzaam is.

Paskwil-criteria	Cetuximab	BSC	Vershil	P-waarde	Goed	Onvoldoende
Respons	12,8%	1,2%	11,6%			X
SD	n.r.	n.r.				
Mediane PFS	3,7 mnd (±16 wk)	1,9 mnd (±8 wk)	1,8 mnd (7 wk)	< 0,001 (HR = 0,40; 95% CI: 0,30-0,54)	X	
Mediane overleving	9,5 mnd	4,8 mnd	4,7 mnd	< 0,001 (HR = 0,62; 95% CI: 0,44-0,87)	X	
1-jaarsoverleving	28,3%	±20%	8%	n.s.	X	
Kwaliteit van leven						
- na 8 weken	3,2	-7,7	10,9	0,002	X	
- na 16 weken	-0,2	-18,1	17,9	< 0,001		
Kosten	±17.000 euro voor ±16 weken (1,8 m <sup>2</sup> )					

**Tabel 2.** Effect cetuximab bij patiënten zonder aangetoonde KRAS-genmutatie (Karapetis et al, *N Engl J Med* 2008 [9]).

### KRAS en cetuximab

Daar cetuximab – evenals panitumumab – een antilichaam is dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor, was de verwachting dat ook cetuximab een vergelijkbaar klinisch effect zou hebben bij patiënten met een chemotherapieresistent colorectaalcarcinoom zonder aangetoonde KRAS-genmutatie. Tot nu toe waren er alleen retrospectief geanalyseerde data beschikbaar van twee eerste-liniesstudies. In de zogenaamde CRYSTAL-studie, een gerandomiseerde fase-III-studie waarin FOLFIRI werd vergeleken met FOLFIRI in combinatie met cetuximab, was er een bescheiden toename van de mediane PFS (8,7 maanden versus 9,9 maanden voor de combinatie; HR: 0,68) [12]. In de OPUS-studie, een gerandomiseerde fase-III-studie waarin FOLFOX4 werd vergeleken met FOLFOX4 in combinatie met cetuximab, werd eveneens een (zeer) bescheiden toename van de mediane PFS gevonden (7,2 maanden versus 7,7 maanden voor de combinatie; HR: 0,57) [13]. Opvallend hierbij was de significant slechtere PFS bij patiënten met een KRAS-genmutatie die werden behandeld met FOLFOX4 in combinatie met cetuximab (8,6 maanden versus 5,5 maanden voor de combinatiearm; HR: 1,83). Ditzelfde fenomeen doet zich voor bij de Nederlandse CAIRO2-studie (PFS: 8,5 maanden versus 5,5 maanden voor de combinatiearm met bevacizumab en cetuximab; HR: 0,47) [14]. Bij patiënten met een *wild-type* KRAS werd geen verschil gezien in PFS (7,2 maanden versus 7,2 maanden).

Naar analogie van de posthoc-analyse bij panitumumab zijn recentelijk gegevens beschikbaar gekomen van een vergelijkbare studie met cetuximab. In 2007 publiceerden Jonker et al in *The New England Journal of Medicine* de resultaten van een studie waarin cetuximab werd vergeleken met BSC bij patiënten met een chemotherapie-refractair coloncarcinoom [14]. In deze studie werden 572 patiënten gerandomiseerd tussen monotherapie met cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> per week (eerste dosis 400 mg/m<sup>2</sup>) in combinatie met BSC versus BSC. Van belang is op te merken dat in deze studie géén cross-over plaatsvond. De respons was 8 procent voor cetuximab (C + BSC) versus 0 procent voor BSC. De ziekte bleef stabiel bij respectievelijk 31 procent (C + BSC) en 11 procent (BSC) van de patiënten. De mediane PFS was in beide armen 8 weken (n.s.). Door het snel progressieve karakter van de ziekte en de opzet van de studie, met een eerste evaluatie na 8 weken, was er net als in de panitumumabstudie een steile daling van de curve na de eerste 8 weken. De *hazard ratio* was 0,68 (95 procent

CI: 0,57-0,80;  $p < 0,001$ ). Er was een statistisch significant verschil in overleving tussen beide groepen van 1,5 maanden (HR: 0,77; 95 procent CI: 0,64-0,92;  $p < 0,005$ ). Het verschil in toxiciteit tussen de groep met cetuximab en BSC bestond met name uit huidtoxiciteit (88,6 procent met 11,8 procent graad 3-4), infusiegerelateerde reacties (20,5 procent met 4,5 procent graad 3), en hypomagnesiëmie (53,3 procent met 5,8 procent graad 3-4). Bij een niet vooraf geplande subsetanalyse was er een overlevingsvoordeel van circa 6 maanden voor patiënten met huidtoxiciteit graad 2-4 in vergelijking met géén huidtoxiciteit.

In de posthoc-analyse kon bij 69 procent (N = 164) van de patiënten de KRAS-genmutatiestatus worden bepaald. Hierbij werden de 10 belangrijkste genmutaties bepaald met een gevalideerde KRAS-genmutatiekit middels DNA-isolatie uit paraffinemateriaal. Respons op cetuximab bleek ook in deze studie vrijwel alleen op te treden bij

### Panitumumab

Panitumumab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met EGFR-expressie die niet KRAS-gemuteerd (*wild-type*) is, na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes. Panitumumab wordt voor 80 procent vergoed volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen.

### Cetuximab

Cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS-gen als monotherapie na falen van behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan of bij patiënten die irinotecan niet verdragen. De vergoeding voor cetuximab bij deze indicatie is momenteel in behandeling.

**Tabel 3.** Status van panitumumab en cetuximab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (registratietekst uit de *European Public Assessment Report* van de European Medicines Agency [17]).

patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen (12,8 procent versus 1,2 procent). De mediane overleving nam toe van 4,8 maanden voor BSC tot 9,5 maanden voor cetuximab (HR: 0,55; 95 procent CI: 0,41-0,74;  $p < 0,001$ ). Ook was de mediane PFS significant langer (3,7 maanden versus 1,9 maanden; HR = 0,40; 95 procent CI: 0,30-0,54;  $p < 0,001$ ). Patiënten met een gemuteerd KRAS-gen hadden in deze analyse overigens geen slechtere overleving dan patiënten waarbij het KRAS-gen niet was gemuteerd (mediane OS: 4,8 maanden voor *wild type* versus 4,6 maanden voor KRAS-genmutatie) [15].

### Bespreking panitumumab

De gerandomiseerde fase-III-studie van Van Cutsem is, voor zover te beoordelen, zorgvuldig uitgevoerd. Er wordt aangetoond dat panitumumabmonotherapie bij chemotherapierectaire patiënten zonder KRAS-genmutatie een bescheiden verbetering van de mediane PFS geeft van ongeveer 5 weken. Wanneer de progressie continu zou zijn gemeten, dan zou de curve een meer geleidelijk verloop hebben, waardoor het verschil tussen de curves meer sprekend zou zijn. Het verschil tussen de gemiddelde PFS was 10 weken (19,0 weken P + BSC versus 9,3 weken voor BSC alleen) [11]. Door het cross-overdesign is er echter geen verschil in de totale overleving aangetoond. Wel heeft men laten zien dat uitgestelde behandeling van de patiënten die aanvankelijk alleen BSC kregen een vergelijkbare verlenging van de PFS gaf en de overleving van deze groep patiënten hetzelfde was.

### Bespreking cetuximab

De gerandomiseerde fase-III-studie van Jonker met cetuximab als monotherapie bij chemotherapierectaire patiënten met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom liet een vergelijkbaar beeld zien. Er was geen toename van de mediane PFS in ongeselecteerde patiënten. Wel werd er een verschil in overleving gevonden van 1,5 maanden, dat werd verklaard door het feit dat in deze studie geen cross-over plaatsvond. In de posthoc-analyse naar KRAS-genmutatie werd slechts bij 69 procent de genmutatiestatus bepaald. Dit was overigens goed gebalanceerd over alle behandelingsgroepen. De PFS toont een bescheiden toename van de mediane PFS van 1,8 maanden (circa 7 weken). De mediane overleving was in deze studie klinisch relevant verlengd met 4,7 maanden. De plaats van cetuximab in de eerste en tweede lijn is momenteel nog niet duidelijk. Wel duidelijk is dat ook cetuximab niet moet worden gegeven aan patiënten met een KRAS-genmutatie [15].

### Samenvatting

Toegepast als monotherapie bij geselecteerde patiënten zonder mutatie van het KRAS-gen hebben zowel panitumumab als cetuximab een bescheiden therapeutische meerwaarde wat betreft PFS, terwijl bij cetuximab ook de overleving met 4 tot 5 maanden toeneemt, wat door het cross-overdesign voor panitumumab niet is aangetoond. Deze resultaten moet worden afgewogen tegen de bijkomende (huid)toxiciteit. Hoewel dit een posthoc-analyse betreft zullen er hoogstwaarschijnlijk bij chemotherapierectaire patiënten geen nieuwe gegevens meer beschikbaar komen. Ook is het onwaarschijnlijk dat er een direct vergelijkende studie zal worden gedaan tussen beide middelen. De plaats van beide middelen in de eerste en tweede lijn is momenteel nog onvoldoende duidelijk.

### Conclusie

Zowel panitumumab als cetuximab hebben als monotherapie therapeutische meerwaarde bij geselecteerde patiënten met een chemotherapieresistent gemetastaseerd colorectaalcarcinoom zonder aangetoonde KRAS-genmutatie.

### Referenties cetuximab en panitumab

1. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
3. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:984-90.
4. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signalling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643-8.
5. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:299-304.
6. Roock W De, Piessevaux H, Schutter J De, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann of Oncol* 2007; 19:508-5.
7. Lievre A, Bâchet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
8. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
9. Karapetis C, Khambata-Ford S, Jonker D, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
10. Cutsem E Van, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
11. Amado RG, Wolf M, Freeman D, et al. Association of KRAS mutational status and efficacy of panitumumab monotherapy for the treatment (TX) of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of pooled data from 4 clinical studies. *Ann Oncol* 2008;19(S):A359P.
12. Cutsem E Van, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26(S):A2.
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008;26(S):A4000.
14. Punt C, Tol J, Rodenburg C, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer: the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008;26(S):LBA4011.
15. Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis C, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
16. Sobrero F, Maurel J, Fehrenbacher L, et al (EPIC). Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
17. Registratietekst uit *European Public Assessment Report* van de European Medicines Agency ([www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-nl.pdf)).