

aanwezigheid van hersenmetastasen (mogelijke voorkeur voor lapatinib) medebepalend zijn bij de keuze voor het ene versus het andere middel.

Conclusie

Continueren van trastuzumab, met toevoeging van capecitabine, heeft therapeutische meerwaarde bij patiënten met mammacarcinoom die progressief zijn op trastuzumab als eerstelijnsbehandeling ten opzichte van capecitabinemonotherapie.

Op basis van indirecte vergelijking tussen studies is er geen voorkeur voor trastuzumab *beyond progression* boven switch naar lapatinib. Op individuele basis kan er voorkeur voor één van beide middelen zijn vanwege toxiciteitsprofiel, toedieningsvorm en/of aanwezigheid van hersenmetastasen.

Vergoedingsstatus

Trastuzumab is voor het gemetastaseerd mammacarcinoom formeel (nog) niet geregistreerd voor *treatment beyond progression* na combinatie met taxanen.

Referenties trastuzumab *beyond progression*

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
2. Minckwitz G von, Bois A du, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1999-2006.
3. Jahanzeb M. Continuing trastuzumab beyond progression (editorial). *J Clin Oncol* 2009;27(12):1935-7.
4. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533-43.
5. European Medicines Agency (EMA), Londen (www.emea.europa.eu).

Cetuximab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij inoperabel gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied hebben een slechte prognose, met name na eerdere bestraling gecombineerd met cisplatinubevattende chemotherapie. De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER2/neu-familie van tyrosinekinasereceptoren die ontregeld kunnen zijn in tumoren. In bijna alle hoofd-halscarcinomen is sprake van EGFR-overexpressie, wat is geassocieerd met een slechte prognose.

Cetuximab is een antilichaam dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en zo activering van de receptor blokkeert. In eerdere studies werd aangetoond dat cetuximab alleen of in combinatie met cisplatinum resulteerde in een tumorrespons bij patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom [1-3].

Studieopzet en patiëntenkarakteristieken

Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van een fase-III-studie (EXTREME) waarin patiënten met een inoperabel gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied werden gerandomiseerd tussen platinabevattende chemotherapie alleen of combinatie met cetuximab [3]. Het betrof patiënten met meetbare ziekte en een Karnofsky-score van minimaal 70 procent. Verhoogde EGFR-expressie in de tumor was niet vereist. De belangrijkste exclusiecriteria waren operatie of radiotherapie in de voorgaande 4 weken en eerdere systemische chemotherapie, tenzij deze onderdeel was van de multimodale behandeling, die dan wel langer dan 6 maanden voor inclusie moest zijn afgerond. Er werd gestratificeerd voor wel of geen voorgaande chemotherapie en Karnofsky-index

(< 80 of \geq 80). Het primaire eindpunt van de studie was de *overall survival*. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), *response rate*, responsduur, duur van ziektecontrole (complete remissie, partiële remissie en stabiele ziekte), tijd tot therapiefalen (TTF) en veiligheid.

De behandeling bestond uit 3-wekelijkse kuren van cisplatinum 100 mg/m² of carboplatine met een AUC van 5 op dag 1 in combinatie met 5-FU 1.000 mg/m² als continu infuus gedurende 4 dagen. De keuze tussen cisplatinum of carboplatine werd overgelaten aan de behandelaar. De dosering cetuximab was de eerste keer 400 mg/m² intraveneus in 2 uur, gevolgd door een wekelijkse toediening van 250 mg/m². Patiënten kregen, indien haalbaar, in totaal maximaal 6 kuren chemotherapie. Cetuximab werd na stoppen van de chemotherapie gecontinueerd tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Evaluatie werd iedere 6 weken verricht.

Statistische analyse

In de studieopzet werd uitgegaan van een verbetering van de mediane overleving van 36 procent door toevoeging van cetuximab bij een te verwachten mediane overleving van 7 maanden. Met een power van 80 procent en een tweezijdig significantieniveau van 5 procent waren bij 1:1-randomisatie 420 patiënten nodig om dit verschil aan te tonen. De effectiviteitsanalyses werden verricht op basis van de *intention-to-treat*, en de vooraf geplande subgroepanalyses waren exploratief. Een secundaire multivariate analyse van de overleving met een Cox-regressiemodel was gepland om variabelen te identificeren met potentieel prognostische betekenis. Ten slotte werd bij patiënten in de cetuximabgroep zonder progressie in de eerste kuur

bekeken of er een relatie bestond tussen overleving en het optreden van huidreacties.

Resultaten

Na screening van 477 patiënten, afkomstig van 81 centra uit 17 Europese landen, werden uiteindelijk 442 patiënten gerandomiseerd – de *intention-to-treat*-populatie. Beide behandelgroepen waren gebalancerd wat betreft patiëntenkarakteristieken; 67 procent van de patiënten in de cetuximabgroep tegen 61 procent in de controlegroep kregen cisplatine plus 5-FU. Van deze patiënten switchte 10 procent in de cetuximab- en 15 procent in de controlegroep naar carboplatine plus 5-FU. De mediane behandelingsduur met cetuximab was 18 weken. Slechts 6 procent van de patiënten in de controlegroep kreeg alsnog cetuximab bij progressie. De mediane *overall survival* met cetuximab was significant langer met 10,1 maanden (95% *confidence interval* [CI]: 8,6-11,2) versus 7,4 maanden (CI: 6,4-8,3);

hazard ratio (HR): 0,80 (CI: 0,64-0,99; $p < 0,04$). De mediane progressievrije overleving was eveneens significant langer: 5,6 versus 3,3 maanden (CI: 5,0-6,0 versus 2,9-4,3); de HR voor progressie was 0,54 (CI: 0,43-0,67; $p < 0,001$).

Toevoeging van cetuximab aan chemotherapie gaf ook een toename van de *response rate* (36 versus 20 procent; *odds ratio* [OR]: 2,33 [1,50-3,60], $p < 0,001$), stabiele ziekte (81 versus 60 procent; OR: 2,88 [1,87-4,44]; $p < 0,001$) en TTF (4,8 versus 3,0 maanden); HR: 0,59 (CI: 0,48-0,73; $p < 0,001$). De responsduur was niet significant verschillend (5,6 versus 4,7 maanden); HR: 0,76 (0,50-1,17; $p = 0,21$). De Karnofsky-score was de belangrijkste prognostische factor voor de overleving. Er werd geen significante associatie gevonden tussen het krijgen van huidrash en de overleving (HR: 0,77; CI: 0,55-1,09; $p = 0,14$). Bij subgroepanalyse bleek de gevonden effectiviteit van cetuximab in (progressievrije) overleving in vrijwel alle subgroepen aanwezig te zijn.

PASKWILL-criteria	cisplatine/carboplatine + 5-FU + cetuximab	cisplatine/carboplatine + 5-FU	verschil	P-waarde	goed
Respons (%)	36	20	16	< 0,001 (OR: 2,33)	–
Stabiele ziekte (%)	81	60	21	< 0,001 (OR: 2,88)	–
Mediane responsduur (mnd)	5,6	4,7	0,9	0,21 (n.s.)	–
Mediane PFS (mnd)	5,6	3,3	2,3	< 0,001 (HR: 0,54)	+
Mediane overleving (mnd)	10,1	7,4	2,7	0,04 (HR: 0,80)	+
1-jaarsoverleving (%)	40	30	10		+
Toxiciteit: mortaliteit (%)	1,5	3	1,5		+
Toxiciteit graad 3-4 (%)	82	76	6	0,19	+
Zwaarte behandeling	1x per week intraveneus	n.v.t.			+
Kwaliteit van leven	niet vermeld	niet vermeld			
Kosten van één kuur	± 1.000 euro	n.v.t.			
Bij een duur van 18 weken (lichaamsoppervlak 1,8 m ²)	± 19.000 euro				

Vermorken et al [4]

Toxiciteit

Er was geen significant verschil in incidentie van toxiciteit graad 3 en 4. Wel waren er 9 gevallen van sepsis in de cetuximabgroep versus 1 in de controlegroep ($p = 0,02$) en 11 gevallen van hypomagnesiemie bij cetuximab versus 3 ($p = 0,05$) in de controlegroep. Zoals te verwachten kwamen huidreacties graad 3 voor bij 9 procent van de patiënten die werden behandeld met cetuximab ($p < 0,001$). De behandelingsgerelateerde mortaliteit was 1,4 procent in de cetuximabgroep en 3,2 procent in de controlegroep.

Bespreking

Deze gerandomiseerde fase-III-studie toont aan dat toevoeging van cetuximab aan platinabevattende chemotherapie naast een toename van de progressievrije overleving een significante toename van de overleving geeft van circa 2,7 maanden bij patiënten met een eerste gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. De mediane overleving van 7,4 maanden voor de controlegroep is vergelijkbaar met andere studies bij deze patiënten. In de gerandomiseerde fase-III-studie van Burtneess met een vergelijkbare patiëntengroep werd geen significant verschil gevonden in progressievrije overleving (4,2 versus 2,7 maanden) als primaire eindpunt of in totale overleving (9,2 versus 8,0 maanden) [1]. Van belang is dat de studie hiervoor ook onvoldoende power had en dat de patiënten in deze studie cisplatinemonotherapie kregen en geen combinatiechemotherapie. In de palliatieve setting wordt meestal gekozen voor methotrexaat als *single agent*, aangezien dit middel weinig toxisch is en andere *single agents* en/of combinatiebehandelingen tot nog toe geen verbetering van de overleving hebben laten zien. Bij geselecteerde patiënten is combinatiebehandeling met 5-FU en cisplatinen van belang, omdat deze combinatie een duidelijk hogere respons geeft [1, 5]. Het is voor het eerst dat door toevoeging van cetuximab aan de combinatie van 5-FU en cisplatinen een significante overlevingswinst bij het inoperabel gerecidiveerd of gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom is aangetoond.

De EXTREME-studie betreft wel een selecte groep patiënten van wie slechts een deel (38 procent) eerder chemotherapie onderging, meestal als onderdeel van primaire chemoradiatie (30 procent) (bron: *assessment report* European Medicines Agency). In totaal 90 procent had een Karnofsky-score van hoger dan 80 procent en 83 procent was jonger dan 65 jaar. Behandeling met een platina/5-FU-schema geeft omstreeks 80 procent toxiciteit graad 3-4, maar toename door toevoeging van cetuximab is beperkt en betreft vooral huidtoxiciteit graad 3. Ten slotte is het nog van belang om te vermelden dat KRAS-genmutaties nauwelijks voorkomen bij hoofd-halscarcinomen, zodat deze mutatie niet als selectiecriteria kan worden gebruikt.

Referenties cetuximab

1. Burtneess B, Goldwasser M, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646-54.
2. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5568-77.
3. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-7.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
5. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2644-52.

Conclusie

Toevoeging van cetuximab aan platinabevattende combinatiechemotherapie met 5-FU bij fitte patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied geeft een verlenging van de progressievrije en totale overleving. Bij deze geselecteerde patiëntengroep is er sprake van therapeutische meerwaarde door toevoeging van cetuximab.

Status

Cetuximab is nog niet door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) beoordeeld voor deze indicatie en valt dus (nog) niet onder de beleidsregel dure geneesmiddelen.