

# Cetuximab voor eerstelijns behandeling gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaalcarcinoom zonder KRAS-genmutatie (KRAS<sup>wt</sup>)

De eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaalcarcinoom (vergevoerd CRC) bestaat op dit moment in Nederland uit fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie in combinatie met oxaliplatine al of niet in combinatie met de angiogeneseremmer bevacizumab [1, 2].

Remmers van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) hebben aangetoonde activiteit bij de behandeling van CRC met een KRAS<sup>wt</sup> (bij ongeveer 40 tot 50 procent van de patiënten) [3]. Tot nu toe is de indicatie voor de behandeling met anti-EGFR-antilichamen bij deze patiënten beperkt gebleven tot derdelijns monotherapie bij chemotherapiereistente tumoren waarbij sprake is van zowel EGFR-expressie als KRAS<sup>wt</sup>. Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van twee gerandomiseerde fase-III-studies waarin de toevoeging van cetuximab aan eerstelijns chemotherapie werd bestudeerd bij het vergevoerde CRC: de CRYSTAL- en de COIN-studie.

## Resultaten CRYSTAL-studie

De CRYSTAL-studie betreft een gerandomiseerd fase-III-onderzoek (multicenter) waarin 1.198 patiënten met gemetastaseerd en/of irresectabel CRC werden behandeld met een fluoropyrimidinebevattend schema met irinotecan (FOLFIRI)

versus FOLFIRI plus cetuximab [4]. De belangrijkste inclusiecriteria waren een vergevoerd CRC, EGFR-expressie in de primaire tumor en een ECOG-performancestatus 0-2 (Eastern Cooperative Oncology Group). Belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere behandeling met anti-EGFR, irinotecan en chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte en adjuvante therapie binnen 6 maanden voor start van de behandeling.

De behandeling bestond uit tweewekelijkse toediening van irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door leucovorine en fluorouracil in een bolus van 400 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door een continu infuus in 46 uur met 2.400 mg/m<sup>2</sup> (FOLFIRI). In de experimentele arm werd cetuximab aan FOLFIRI toegevoegd en volgens de standaarddosering van 400 mg/m<sup>2</sup> oplaaddosis, gevolgd door wekelijks 250 mg/m<sup>2</sup> toegediend. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving en de secundaire eindpunten waren totale overleving, respons en veiligheid. Retrospectief werd onderscheid gemaakt tussen KRAS<sup>wt</sup> en KRAS<sup>mt</sup>, waarbij uiteindelijk van 89 procent van de patiënten de KRAS-genmutatiestatus bekend is geworden. Er bleek bij 666 patiënten (62,7 procent) sprake te zijn van KRAS<sup>wt</sup> [5]. Van deze patiënten werden er 316 (47,4 procent) behandeld met FOLFIRI in combinatie met cetuximab en 350 met FOLFIRI alleen. Van tevoren gedefinieerde analyses

werden ook verricht in de subgroepen gestratificeerd naar KRAS-genmutatiestatus. De mediane follow-up bedraagt 46 maanden. De mediane behandelingsduur was in beide groepen gelijk.

In de cetuximabarm kreeg 65,9 procent van de patiënten tweedelijns systemische behandeling versus 70,1 procent in de controle-arm. In de cetuximabarm ontving 11 procent opnieuw anti-EGFR-behandeling, terwijl dit bij 29,7 procent van de patiënten in de controle-arm werd toegepast. De progressievrije overleving was 9,9 maanden in de KRAS<sup>wt</sup>-cetuximabarm versus 8,4 maanden in de KRAS<sup>wt</sup>-controle-arm (HR: 0,696; 95% CI: 0,558-0,867). De totale overleving was 23,5 maanden in de KRAS<sup>wt</sup>-cetuximabarm versus 20,0 maanden in de KRAS<sup>wt</sup>-controle-arm (HR: 0,796; 95% CI: 0,670-0,946). Het aantal objectieve responsen bedroeg 57,3 procent in de KRAS<sup>wt</sup>-cetuximabarm versus 39,7 procent in de KRAS<sup>wt</sup>-controle-arm ( $p < 0,001$ ). Toxiciteit graad 3 en 4 was in de gehele groep (KRAS<sup>wt</sup> en KRAS<sup>mt</sup>) significant hoger voor cetuximabgerelateerde toxiciteit:

1. huidtoxiciteit: 19,7 versus 0,2 procent ( $p < 0,001$ );
2. infusiegerelateerde reacties 2,5 versus 0 procent ( $p < 0,001$ );
3. diarree 15,7 versus 10,5 procent ( $p = 0,008$ ).

### Resultaten COIN-studie

De COIN-studie betreft een gerandomiseerde fase-III-studie (multicenter) waarin 1.630 patiënten met vergevorderd CRC zijn geïncludeerd voor eerstelijns behandeling met een fluoropyrimidine- en oxaliplatinebevattend schema al of niet in combinatie met wekelijks cetuximab [6]. Er hoefde in deze studie, in tegenstelling tot de CRYSTAL-studie, geen sprake te zijn van EGFR-expressie in de primaire tumor of in de metastasen. Patiënten hadden een WHO-performancestatus 0-2. Belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere oxaliplatinebehandeling (adjuvant) en minder dan 1 maand geleden (neo)adjuvante behandeling met fluoropyrimidine, eventueel gegeven in combinatie met radiotherapie voor rectumcarcinomen. De standaardbehandeling bestond uit oxaliplatine een keer per 3 weken (130 mg/m<sup>2</sup>) in combinatie met capecitabine in een dosis van 1.000 mg/m<sup>2</sup> gedurende 2 weken (CAPOX). De capecitabinedosering in de cetuximabarm werd gereduceerd naar 850 mg/m<sup>2</sup> nadat 70 procent van de patiënten was gerandomiseerd en er bij 30 procent van de patiënten in de cetuximabarm diarree graad 3-4 bleek op te treden. Het intraveneuze oxaliplatineschema (FOLFOX) bestond uit tweewekelijks oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met fluorouracilbolus 400 mg/m<sup>2</sup> bolus, gevolgd door 2.400 mg/m<sup>2</sup> over 46 uur fluorouracil voorafgegaan door leucovorine. In de experimentele arm werd cetuximab volgens het standaardschema toegediend, bestaande uit 400 mg/m<sup>2</sup> oplaaddosis, gevolgd door wekelijkse toedieningen van 250 mg/m<sup>2</sup>. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, of werd op verzoek van de patiënt gestopt.

Het oorspronkelijk primaire eindpunt van de studie was vaststellen of toevoeging van cetuximab aan combinatiechemotherapie de totale overleving zou verbeteren. Echter: kort nadat de inclusie van patiënten in deze studie compleet was, werd bekend dat anti-EGFR-behandeling geen effect heeft bij patiënten met een activerende KRAS-mutatie, en daarom werd, na beoordeling en goedkeuring door een onafhankelijke datamonitoringcommissie en stuurgroep, het aangepaste doel van de studie om te onderzoeken of toevoeging van cetuximab aan chemotherapie resulteert in een overlevingsvoordeel uitsluitend bij patiënten met een KRAS<sup>wt</sup>-CRC. Bij in totaal 1.614 geïncludeerde patiënten verdeeld over de twee behandelingsarmen zou een overlevingsvoordeel van 6,4 procent bij 2 jaar kunnen worden vastgesteld van 20 procent naar 26,4 procent (HR: 0,828, met een power van 80 procent). Alle analyses zijn verricht op een *intention-to-treat*-basis. Bij 81 procent van de patiënten werd retrospectief een KRAS-mutatieanalyse verricht. Bij 57 procent van de patiënten bleek sprake te zijn van een KRAS<sup>wt</sup>-tumor. In totaal bleken 367 patiënten in de controle-arm en 362 patiënten in de cetuximabarm een KRAS<sup>wt</sup> te hebben. Bij deze beide groepen waren er geen significante verschillen tussen diverse demografische en tumorkenmerken. De mediane follow-up bedroeg 21 maanden voor de controle-arm en 23 maanden voor de cetuximabarm. Op het moment van analyse was er geen significant verschil in overleving tussen de controle-arm en de cetuximabarm (mediane OS: 17,9 versus 17 maanden; HR: 1,04; 95% CI: 0,87-1,23;  $p = 0,67$ ) en geen verschil in de 2-jaarsoverleving. Bij 90,9 procent van de overleden patiënten was de onderliggende maligniteit de doodsoorzaak en bij 1,6 procent was het overlijden toe te schrijven aan behandelingsgerelateerde toxiciteit. Ten aanzien van progressievrije overleving werd geen verschil gezien tussen de controle-arm en de cetuximabarm (8,6 versus 8,6 maanden; HR: 0,96; 95% CI: 0,82-1,12;  $p = 0,6$ ). Het aantal responsen in de controle- en de cetuximabarm verschilde niet significant (57 versus 64 procent; OR: 1,35; 95% CI: 1,00-1,82;  $p = 0,049$ ). Opvallend was dat in de cetuximabarm door optredende toxiciteit in de eerste 24 weken van de behandeling significant meer dosisreducties dienden te worden toegepast, leidend tot een 5 tot 6 procent lagere dosisintensiteit van de chemotherapie. De mediane duur van de behandeling was in beide groepen gelijk. In de cetuximabgroep met capecitabine was er significant meer diarree graad 3-4 en huidtoxiciteit, die na reductie van de capecitabinedosis naar 850 mg/m<sup>2</sup> afnam van 30 naar 16 procent.

### Bespreking

De belangrijkste vraag is of er op basis van de retrospectieve analyses van de beide besproken studies kan worden geconcludeerd of toevoeging van cetuximab aan de eerstelijns chemotherapie voor het vergevorderde CRC meerwaarde heeft. In de Nederlandse richtlijn, en ook volgens het eerdere advies van de commissie BOM, is bevacizumab onderdeel van de reguliere eerstelijns behandeling van patiënten met

gemetastaseerd CRC. Hoewel de meerwaarde van bevacizumab beperkt lijkt te zijn, is er vooralsnog geen reden om dit advies aan te passen.

Om voor de Nederlandse situatie tot een goede uitspraak over de waarde van cetuximab als toevoeging aan de eerstelijns behandeling te komen, zou op dit moment de toevoeging van dit anti-EGFR-antilichaam aan de eerstelijns chemotherapie moeten worden vergeleken met de standaardbehandeling van combinatiechemotherapie met bevacizumab. Er zijn op dit moment twee klinische studies waarin cetuximab met bevacizumab wordt vergeleken in deze setting (CALGB 80405 in de eerste lijn en SWOG S0600 in de tweede lijn). De resultaten van deze studies moeten worden afgewacht.

Voor het opvallende verschil tussen de uitkomsten van de CRYSTAL- en COIN-studie is geen goede verklaring. Er is wel een aantal verschillen te benoemen tussen de studies, maar die verklaren niet het verschil in uitkomst. De overleving in de CRYSTAL-studie is in beide behandelgroepen duidelijk beter dan in de COIN-studie. De onderzoekers van de COIN-studie verklaren dit met het feit dat er in Engeland en Ierland meer patiënten met verder gevorderde ziekte worden geïncludeerd in dit type studies. Ze geven aan dat dit een betere afspiegeling geeft van de dagelijkse praktijk. Echter: deze verschillen worden niet duidelijk bij vergelijking van de baseline-karakteristieken van de patiënten in beide studies.

Een opvallend gegeven in de COIN-studie is dat 5 tot 6 procent meer dosisreductie in de cetuximabarm is toegepast dan in de controle-arm in de eerste 24 weken van behandeling. Echter: dit is niet goed te vergelijken met de CRYSTAL-studie, aangezien in de twee verslagen van deze studie de

dosisreductie naar aanleiding van cetuximabgerelateerde toxiciteit niet wordt besproken.

### Resultaten andere studies

Naast de besproken resultaten van de CRYSTAL- en COIN-studie zijn er resultaten gepubliceerd van meer studies die het effect van toevoeging van cetuximab (en panitumumab) aan combinatiechemotherapie hebben onderzocht. In de OPUS-studie, uitgevoerd bij 338 patiënten, is aangetoond dat de toevoeging van cetuximab aan een behandeling met fluoropyrimidine in combinatie met oxaliplatine bij KRASwt-patiënten leidde tot een hoger responspercentage en een betere progressievrije overleving, zonder significant effect op de totale overleving [7, 8].

Resultaten van twee recentelijk gepubliceerde fase-III-studies, waarin de rol van panitumumab toegevoegd aan eerstelijns en tweedelijns chemotherapie werd bestudeerd, toonden vergelijkbare resultaten met een effect op respons en progressievrije overleving, met echter evenmin een significant overlevingsvoordeel [9, 10]. De resultaten van deze twee studies geven aan dat de effecten van panitumumab en cetuximab zeer goed vergelijkbaar zijn en dat het soort chemotherapie niet duidelijk de overlevings- en effectiviteitsverschillen tussen de CRYSTAL- en COIN-studies verklaart. Een overweging die vaker wordt geopperd in de praktijk is dat cetuximab of panitumumab aan chemotherapie zouden kunnen worden toegevoegd om de kans op en mate van respons te verhogen en daarmee de kans op succesvolle resectie van initieel irresectabele levermetastasen te verbeteren [11]. Op dit moment bestaat voor deze aanname nog onvoldoende bewijs.

<b>Palliatief</b>		
- respons > 20%	57% vs 40% (OR: 2,07; 95% CI : 1,51-2,83)	-
- tijd tot progressie > 6 weken	9,9 vs 8,4 mnd (HR: 0,696; 95% CI: 0,558-0,867)	-
- overleving > 6 weken	23,5 vs 20,0 mnd (HR: 0,80; 95% CI: 0,67-0,95)	+
- overleving op 1 jaar	niet vermeld	
<b>Bijwerkingen</b>		
- lethaal < 5%	0% cetuximabgerelateerd	+
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	niet bekend	?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
- QoL-analyse	niet verricht	-
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
<b>Level of evidence</b>	2 fase-III-studies	+

**Tabel 1.** Paskwil-criteria afgezet tegenover resultaten CRYSTAL-studie (op basis van aanvullende retrospectieve analyse).

<b>Palliatief</b>		
- respons > 20%	57% vs 64% (OR: 1,35; 95% CI: 1,00-1,82)	-
- tijd tot progressie > 6 weken	8,6 vs 8,6 mnd (HR: 0,96; 95% CI: 0,82-1,12)	-
- overleving > 6 weken	17,9 vs 17,0 mnd (HR: 1,04; 95% CI: 0,87-1,23)	-
- overleving op 1 jaar	niet vermeld	
<b>Bijwerkingen</b>		
- lethaal < 5%	0% cetuximabgerelateerd	+
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	niet bekend	?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
- QoL-analyse	niet verricht	-
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
<b>Level of evidence</b>	2 fase-III-studies	+

**Tabel 2.** Paskwil-criteria afgezet tegenover resultaten COIN-studie.

Gebaseerd op de huidige gepubliceerde onderzoeksdata, die geen consistente meerwaarde tonen van toevoeging aan eerstelijns combinatiechemotherapie, moet worden geconcludeerd dat cetuximab momenteel geen plaats heeft in de eerstelijns behandeling van vergevorderd of irresectabel CRC.

### Conclusie

Op basis van de huidige gerapporteerde gegevens en de besproken CRYSTAL-studie en COIN-studie is er geen aanleiding om bij patiënten met een vergevorderd KRAS<sup>wt</sup>-CRC anti-EGFR-behandeling toe te voegen aan eerstelijns combinatiechemotherapie.

### Status

Cetuximab bij de indicatie eerstelijns behandeling van vergevorderd KRAS<sup>wt</sup>-CRC is beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeraars. Het middel is voor deze indicatie niet opgenomen in de *Beleidsregel dure geneesmiddelen*.

### Referenties cetuximab

1. Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. *Coloncancer*. Landelijke richtlijn met regionale toevoeging (IKL), versie 2.0. VIKC, 2008. Geraadpleegd in februari 2011 via [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
2. Commissie BOM. Eén herzien advies en één nieuw advies. *Med Oncol* 2008;11(6):49-55.
3. 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(17):1757-65.

4. Cutsem E van, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
5. Cutsem E van, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin 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;29(15):2011-9.
6. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14.
7. 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(5):663-71.
8. 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;22(7):1535-46.
9. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
10. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-13.
11. 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(1):38-47.