



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/775584/2013
EMA/H/C/000558

EPAR-samenvatting voor het publiek

Erbitux

cetuximab

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Erbitux. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Erbitux vast te stellen.

Wat is Erbitux?

Erbitux is een oplossing voor infusie (langzame indruppeling in een ader) die de werkzame stof cetuximab bevat.

Wanneer wordt Erbitux voorgeschreven?

Erbitux wordt voorgeschreven voor de behandeling van gemetastaseerde kanker van de dikke darm of de endeldarm. 'Gemetastaseerd' wil zeggen dat de kanker zich heeft uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Erbitux wordt gebruikt bij patiënten bij wie op het oppervlak van de tumorcellen het eiwit epidermale groeifactorreceptor (EGFR) voorkomt en bij wie de tumorcellen 'wilde' (niet-gemuteerde) versies van een genfamilie bevatten, die 'RAS' worden genoemd. Erbitux wordt op de volgende manieren gebruikt:

- in combinatie met antikankerbehandelingen met irinotecan;
- in combinatie met de oxaliplatine-bevattende behandeling FOLFOX bij nog niet eerder behandelde patiënten;
- als op zichzelf staand middel wanneer een eerdere behandeling met oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en de patiënt geen irinotecan kan krijgen.

Erbitux wordt ook gebruikt voor de behandeling van plaveiselceltumoren in het hoofd/halsgebied. Deze vormen van kanker tasten de cellen van het slijmvlies van de mond of de keel of van organen zoals het strottenhoofd aan. Bij lokaal gevorderde kanker (wanneer de tumor groter geworden is maar niet is uitgezaaid) kan Erbitux worden toegediend in combinatie met bestralingstherapie (radiotherapie). Bij gerecidiveerde (de kanker is na eerdere behandeling teruggekomen) of gemetastaseerde kanker kan



Erbitux worden gebruikt in combinatie met een op platina gebaseerd antikankermiddel (waaronder middelen zoals cisplatine of carboplatine).

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

Hoe wordt Erbitux gebruikt?

Erbitux mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van middelen tegen kanker en in een omgeving waar reanimatievoorzieningen beschikbaar zijn.

Voorafgaand aan de behandeling met Erbitux moet de patiënt een antihistaminicum en een corticosteroid ontvangen om een allergische reactie te voorkomen. Ook moeten patiënten tot minstens een uur na beëindiging van de infusie nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van een allergische reactie.

Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. Voor de eerste infusie wordt een dosis van 400 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak gebruikt (berekend aan de hand van de lengte en het gewicht van de patiënt) en de toediening ervan wordt over twee uren gespreid. De volgende infusies bevatten 250 mg/m² en duren een uur. Wanneer Erbitux wordt gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere kankerbestrijdende middelen, wordt de behandeling voortgezet zolang de patiënt een respons vertoont. Wanneer het wordt gebruikt in combinatie met radiotherapie, wordt de behandeling met Erbitux een week vóór aanvang van de radiotherapie gestart en wordt de behandeling voortgezet tot het einde van de radiotherapie.

Hoe werkt Erbitux?

De werkzame stof in Erbitux, cetuximab, is een monoklonaal antilichaam, dat wil zeggen een soort eiwit dat een specifieke structuur in het lichaam (een antigeen) herkent en zich daaraan bindt.

Cetuximab is zo ontwikkeld dat het zich bindt aan de epidermale groeifactorreceptor EGFR die wordt aangetroffen op het oppervlak van sommige tumorcellen. EGFR is betrokken bij de activering van RAS-genen die de groei van cellen bevorderen; door zich aan EGFR te binden voorkomt cetuximab dat dit in de tumorcellen gebeurt en draagt het ertoe bij dat deze niet meer verder groeien. Bij 79 tot 89% van de darmkankers en bij meer dan 90% van de plaveiselcelkankers van het hoofd-halsgebied bevindt EGFR zich op het celoppervlak.

Hoe is Erbitux onderzocht?

Voor gemetastaseerde kanker aan de dikke darm of de endeldarm is Erbitux onderzocht in zes hoofdstudies:

- Aan twee studies deden 1 535 patiënten mee die nog niet eerder chemotherapie hadden gehad. Hier werd gekeken naar de effecten van toevoeging van Erbitux aan een behandeling met irinotecan of oxaliplatine (FOLFOX). In een derde studie werd bij 1 630 patiënten gekeken naar de effecten van toevoeging van Erbitux aan twee behandelcombinaties met oxaliplatine (waarvan één min of meer hetzelfde was als FOLFOX).
- Drie studies hadden betrekking op in totaal 2 199 patiënten bij wie de ziekte verergerd was tijdens hun therapie met irinotecan, oxaliplatine of met beide middelen, of bij wie deze geneesmiddelen niet konden worden gebruikt.

Voor hoofd- en halskankers is Erbitux onderzocht in twee hoofdstudies:

- Aan de eerste studie deden 424 patiënten mee met lokaal gevorderde kanker. Hier werd gekeken naar de effecten van toevoeging van Erbitux aan radiotherapie;

- de tweede studie betrof 442 patiënten met recidiverende of gemetastaseerde kanker en bestudeerde de effecten van toevoeging van Erbitux aan een combinatie van op platina gebaseerde middelen tegen kanker.

Alle studies onderzochten hoe lang de patiënten overleefden of leefden zonder dat hun ziekte verergerde. In de meeste studies werd bij de beoordeling van de resultaten een onderscheid gemaakt tussen patiënten met tumoren met wild KRAS (een van de types RAS-genen) en patiënten met tumoren met gemuteerd KRAS. In een van de studies werd ook gekeken naar de resultaten van patiënten wier tumoren wilde vormen van alle RAS-genen bevatten enerzijds en patiënten met gemuteerde vormen van een RAS-gen anderzijds. Wanneer RAS-genen (zoals KRAS) gemuteerd zijn, kunnen ze de tumorcellen tot groei aanzetten zonder dat zij door EGFR worden geactiveerd. Erbitux zou dan naar verwachting niet veel zin hebben.

Welke voordelen bleek Erbitux tijdens de studies te hebben?

In de studies betreffende de dikke darm of de endeldarm, bleek Erbitux in het algemeen de periode dat patiënten leefden zonder verergering van hun ziekte of hun overlevingsduur toe te nemen:

- patiënten met wild KRAS in hun tumoren en die voordien nog geen chemotherapie hadden gekregen, leefden langer zonder dat hun ziekte verergerde wanneer ze Erbitux kregen als aanvulling op chemotherapie met irinotecan (gemiddeld 9,9 maanden tegenover 8,4 maanden). Patiënten met wild RAS die Erbitux kregen in combinatie met oxaliplatine bevattende chemotherapie (FOLFOX) leefden langer zonder dat hun ziekte verergerde in vergelijking met patiënten die alleen FOLFOX kregen (gemiddeld 12,0 maanden tegenover 5,8 maanden). Echter, in het derde onderzoek leefden patiënten met wild KRAS doorgaans nog slechts 16,3 maanden wanneer Erbitux werd toegevoegd aan de andere, met FOLFOX vergelijkbare behandeling op basis van oxaliplatine, terwijl de patiënten die uitsluitend de oxaliplatine-behandeling kregen gemiddeld nog 18,2 maanden leefden.
- In de eerste studie bij patiënten die al eerder chemotherapie hadden gekregen, werd niet naar RAS-mutaties gekeken, maar in de twee andere studies leefden patiënten met wild KRAS in hun tumoren langer zonder dat hun ziekte verergerde wanneer Erbitux aan hun behandeling werd toegevoegd. Patiënten bij wie behandeling met oxaliplatine en irinotecan had gefaald, leefden met Erbitux gemiddeld 3,6 maanden zonder dat hun ziekte verergerde, tegenover 1,9 maanden voor degenen die alleen optimale ondersteunende verzorging kregen (behandeling van de symptomen maar niet van de kanker zelf). Patiënten bij wie behandeling met oxaliplatine had gefaald, leefden met een combinatie van Erbitux en irinotecan gemiddeld 4,0 maanden zonder dat hun ziekte verergerde, tegenover 2,6 maanden voor degenen die alleen irinotecan kregen.

Bij lokaal gevorderde kankers van het hoofd-halsgebied leefden de patiënten langer zonder dat hun ziekte verergerde wanneer Erbitux werd toegevoegd aan radiotherapie (gemiddeld 24,4 maanden tegenover 14,9 maanden). Bij recidiverende of uitgezaaide hoofd- en halskankers was de overlevingsduur langer wanneer Erbitux werd toegevoegd aan een op platina gebaseerde combinatie van antikankermiddelen (gemiddeld 10,1 maanden tegenover 7,4 maanden).

Welke risico's houdt het gebruik van Erbitux in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Erbitux (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn huidreacties zoals huiduitslag, hypomagnesiëmie (lage magnesiumspiegels in het bloed), milde of matige infusiegerelateerde reacties (zoals koorts, koude rillingen, duizeligheid en ademhalingsproblemen), ontsteking van het slijmvlies van de mond en stijging van sommige

leverenzymwaarden. Huidreacties traden op bij meer dan 80% van de patiënten. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Erbitux.

Erbitux mag niet worden gebruikt in combinatie met een oxaliplatine-bevattende chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerde darmkanker met gemuteerd RAS of wier RAS-status niet bekend is. Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden.

Erbitux kan in verband worden gebracht met ernstige reacties tijdens de infusie. De patiënten moeten daarom tijdens elke infusie zorgvuldig worden bewaakt.

Waarom is Erbitux goedgekeurd?

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de voordelen van Erbitux groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

Overige informatie over Erbitux:

De Europese Commissie heeft op 29 juni 2004 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Erbitux verleend.

Het volledige EPAR voor Erbitux is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker, als u meer informatie nodig hebt over de behandeling met Erbitux.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 12-2013.