

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XI - Besondere Arzneimittel

**Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des
vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms:**

Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab

Vom 17. September 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. September 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage XI wird um besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) ergänzt.

Inhalt

1. Besondere Arzneimittel	3
1.1 Bevacizumab (z. B. Avastin®)	3
1.2 Cetuximab (z. B. Erbitux).....	7
1.3 Panitumumab (z.B. Vectibix®).....	12
2. Kosten.....	16
3. Tabellarische Übersicht.....	17
4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	19
5. Fristen für die Abstimmung	20
6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie.....	21
7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)	23
8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie	25
9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten.....	27
10. Abkürzungen.....	28

1. Besondere Arzneimittel

1.1 Bevacizumab (z. B. Avastin®)

☒ Anwendungsgebiet

Bevacizumab (z.B. Avastin®) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.

Bevacizumab ist für das metastasierte Kolonkarzinom auch zugelassen in Kombination mit Chemotherapie für die First-Line-Behandlung. Diese Behandlungssituation ist, ebenso wie die Anwendung bei anderen Tumorentitäten, nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73 d SGB V.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Für die Behandlung mit Bevacizumab liegen keine publizierten randomisierten Phase-III-Studien vor für Patienten, die eine adjuvante Behandlung mit FOLFOX (entsprechend der aktuellen deutschen S3 Leitlinie) erhalten haben oder für jene Patienten, bei denen im metastasierten Stadium eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie versagt hat.

Direkt vergleichende Studien mit Überlebensdaten von Bevacizumab im Vergleich zu anderen Antikörpern, die ebenfalls bei der Behandlung des Kolorektalkarzinoms eingesetzt werden, fehlen.

Der Zulassung für vorbehandelte Patienten liegt eine offene Phase-III-Studie zugrunde (Giantonio 2007). Einschlusskriterien der Studie waren die Vorbehandlung mit Irinotecan und/oder Fluoropyrimidinen im fortgeschrittenen Stadium

Die Kombination von Bevacizumab mit FOLFOX zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben von 2,1 Monaten im Vergleich zu FOLFOX ohne Antikörper (13,0

Monate vs. 10,8 Monaten, stratifizierte HR = 0,751 [95%-KI 0,63 – 0,89] p = 0,0012). Nach 12 Monaten lebten 56,3 % bzw. 43,2 % der Patienten. Unter FOLFOX + Bevacizumab war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Median um drei Monate länger und das objektive Ansprechen um 13 % höher. Allerdings zeigte sich keine Differenz bei der medianen Dauer des Ansprechens und ein komplettes Ansprechen war selten (1,7% vs. 0,7%).

76 % bzw. 60 % der Patienten erlitten mindestens eine Nebenwirkung des Grads 3 bis 5. Unter FOLFOX + Bevacizumab stiegen im Vergleich zu FOLFOX die Grad-4-Nebenwirkungen um 1 % und Grad 3 um 13 % an. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren

- Diarrhoe: 18 % versus 13 %
- Müdigkeit: 18 % versus 13 %
- Periphere sensorische Neuropathie: 16 % versus 9 %
- Übelkeit: 11 % versus 4 %
- Erbrechen: 10 % versus 3 %.

Ursprünglich war die Studie dreiarmlig konzipiert worden mit einem Arm, in dem Bevacizumab als Monotherapie verabreicht wurde. Dieser Arm wurde nach einer Zwischenanalyse geschlossen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 10,2 Monaten vergleichbar zu FOLFOX. Das PFS betrug 2,7 Monate und das Gesamtansprechen lag bei 3,3 % bei einer Inzidenz von 36 % für Grad-3- und -4-Nebenwirkungen.

Wirkungsweise: Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.

Bevacizumab ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Die häufigsten beobachteten **Nebenwirkungen** in klinischen Studien unter Bevacizumab waren Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhoe und Bauchschmerzen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren:

- Magen-Darm-Perforationen
- Blutungen, einschließlich Lungeneinblutung/Bluthusten, die bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom häufiger auftreten
- arterielle Thromboembolie.

In klinischen Studien betrug das Risiko für venöse Thromboembolien nach einer Metaanalyse (Nalluri 2008) für mit Bevacizumab behandelte Patienten für alle Schweregrade 11,9 % und war verglichen mit den Kontrollen um 33 % erhöht (RR 1,33 [95%-KI 1,13 bis 1,56] $p < 0,001$). Für schwere Thromboembolien (Schweregrad 3 bis 5: interventionsbedürftige Thrombose, lebensbedrohliche Thrombose oder Tod) erhöht sich das Risiko um 38 % (RR 1,8 [95%-KI 1,12 bis 1,70] $p = 0,002$). Die Inzidenz ist unter allen Tumorarten für Patienten mit Kolorektalkarzinomen am höchsten und liegt für alle Schweregrade bei 19,1 % [95%-KI 16,1 bis 22,6 %] und für schwere Formen bei 7,3 % [95%-KI 5,0 bis 10,5]. Sie ist unabhängig von der Dosis.

In klinischen Studien wurden Magen-Darm-Perforationen mit einer Inzidenz von bis zu 2 % bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom berichtet. Etwa ein Drittel der schwerwiegenden Fälle von Magen-Darm-Perforationen verlief tödlich. Dies entspricht einer Häufigkeit von 0,2 % bis 1 % aller mit Bevacizumab behandelten Patienten.

Die Anwendung von Bevacizumab wurde mit schwerwiegenden Fällen von Fisteln, einschließlich Todesfällen, in Verbindung gebracht. In klinischen Studien wurden

gastrointestinale Fisteln bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer Häufigkeit von bis zu 2 % berichtet.

Bevacizumab kann die Wundheilung beeinträchtigen. Die Behandlung soll frühestens 28 Tage nach einem größeren operativen Eingriff oder erst nach völliger Abheilung der Operationswunde eingeleitet werden.

Die Kombination eines EGFR-Antikörpers mit Bevacizumab und Chemotherapie verringert das Überleben in der Firstlinie-Therapie und gilt deshalb außerhalb von Studien als kontraindiziert.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen.

Die empfohlene Dosierung ist 5 mg oder 10 mg/ kg KG alle 2 Wochen oder 7,5mg oder 15 mg/ kg KG alle 3 Wochen. Es gibt Hinweise, dass dosisabhängig eine Proteinurie auftreten kann. Vor Beginn und im Verlauf der Behandlung wird die Überwachung des Proteins im Urin in der Fachinformation empfohlen. Während der Therapie sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden.

Eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird nicht empfohlen. Wenn erforderlich, sollte die Behandlung entweder dauerhaft abgesetzt oder zeitweilig ausgesetzt werden.

1.2 Cetuximab (z. B. Erbitux)

☒ Anwendungsgebiet

Cetuximab (z.B. Erbitux) ist zugelassen zur Behandlung

- bei vorbehandelten Patienten mit metastasierten, EGFR (epidermal growth factor rezeptor)-exprimierenden kolorektalen Karzinomen mit nicht mutiertem Wildtyp-KRAS- (Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homologue)-Gen,
 - in der Kombination mit Chemotherapie
 - in der Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Cetuximab ist für das metastasierte Kolonkarzinom auch zugelassen in Kombination mit Chemotherapie bei nichtvorbehandelten Patienten („First-Line-Behandlung“). Diese Behandlungssituation ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73 d SGB V.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Für die zugelassenen Indikationen beim metastasierten Kolorektalkarzinom mit nicht mutiertem Wildtyp-KRAS-Gen wurden keine prospektiv kontrollierten Hauptstudien zur Zulassung eingereicht. Die Zulassung beruht auf retrospektiven Analysen in diesbezüglich unvollständig untersuchten Subgruppen. Anders als die EMEA stellt deshalb die US amerikanische Zulassungsbehörde FDA ausschließlich auf den EGFR-Nachweis ab und nicht auf die KRAS-Analyse. In der Hauptstudie zur Monotherapie bei umfangreich vorbehandelten Patienten wurde lediglich bei 111 (19,4 %) von 572 Patienten ein KRAS-Wildtyp nachgewiesen. In der Studie zur Second-Line-Behandlung mit Cetuximab plus Irinotecan) erfüllten 14,8 % und in den beiden großen First-Line-Studien 39,8 % bzw. 29,0 % der Patienten die jetzigen Zulassungskriterien.

Direkt vergleichende Untersuchungen zu anderen EGFR-Blockern wie Panitumumab oder auch zu dem VEGF-Rezeptor-Blocker Bevacizumab, die beide beim metastasierten Kolorektalkarzinom zur Anwendung kommen, liegen zurzeit nicht vor.

Für die Second-Line-Therapie fehlen Phase-III-Studien zu Patienten mit Versagen von Irinotecan-basierten Chemotherapien. Die Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde im Vergleich zur Cetuximab-Monotherapie bei Irinotecan-refraktärem Kolorektalkarzinom von Cunningham et al. untersucht. Bei Patienten die im Monotherapiearm einen Progress erlitten, konnte Irinotecan zur Therapie hinzugefügt werden. Als primärer Endpunkt wurde radiologisch bestätigtes Tumoransprechen ausgewertet. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein Effekt, das PFS war allerdings im Kombinationsarm signifikant (4,1 vs. 1,5 Monate, $p < 0,001$) verlängert. Eine Bestimmung des KRAS-Status erfolgte in dieser Studie nicht.

In der einzigen publizierten Phase-III-Studie zur Kombination mit Chemotherapie als Second-Line-Therapie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor auf eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprachen oder sie nicht vertrugen (Sobrero 2008) Sie erhielten eine Kombination von Cetuximab mit Irinotecan oder Irinotecan als Monotherapie. Eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit zeigte sich weder in der Gesamtgruppe (10,7 Monate vs. 10,0 Monate; Hazard Ratio 0,98 [95%-KI 0,85 bis 1,11] $p = 0,7115$) noch in der Untergruppe mit KRAS-Wildtyp (10,9 Monate vs. 11,6 Monate; Hazard Ratio 1,29 [95%-KI 0,894 bis 1,846] $p = 0,1755$). Im Gegenteil, die Patienten im Kontrollarm ohne Cetuximab lebten mit 11,6 Monaten numerisch etwas länger als mit 10,9 Monaten unter der Cetuximab-Kombination. Bei Patienten mit mutiertem KRAS-Gen kam es zu einer Lebensverkürzung von 2,3 Monaten. Die EMEA bezeichnet die Untersuchung – auch weil Patienten nach Versagen die Therapie wechselten - als eine „failed study“.

Es liegen keine Studien zur Kombinationstherapie von Cetuximab mit Bevacizumab und Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten vor. In der First-Line-Therapie zeigte diese Kombination eine signifikante Verkürzung des PFS und eine unterlegene Lebensqualität.

Einschlusskriterium in der zur Zulassung führenden Hauptstudie (Jonker 2007) zur Monotherapie mit Cetuximab als Last-Line-Therapie waren Patienten, deren Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltigen Chemotherapien versagt hatte bzw. die Kontraindikationen gegen Irinotecan oder Oxaliplatin aufwiesen. Die Patienten hatten einen Performance-Status nach ECOG von 0 bis 2 wobei über 75 % der fortgeschritten Erkrankten einen guten Allgemeinzustand hatten (ECOG 0-1). Patienten mit EGFR-Inhibitoren-Vorbehandlung waren ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Gesamtstudie wurde unabhängig vom Mutationsstatus des KRAS-Gens geplant und durchgeführt. Es zeigt sich anders als bei Panitumumab eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für alle Patienten im Vergleich zu „best supportive care“ (BSC) von im Median 6,1 Monaten vs. 4,6 Monaten eine Differenz von 1,5 Monaten (Hazard Ratio 0,77 [95%-KI 0,64 – 0,92] $p = 0,0046$). Für die zugelassene Indikation (Patienten, die einen KRAS-Wildtyp aufweisen) zeigte die retrospektive Auswertung eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 2,6 Monaten (unter Cetuximab 8,0 Monate vs. BSC von 5,4 Monaten; Hazard Ratio 0,74 [95%-KI 0,48 bis 1,15] $p = 0,1852$). Allerdings wurden lediglich 54 von 287 (Cetuximab-Arm) beziehungsweise 57 von 285 Patienten eingeschlossen. Bei Patienten, die bezüglich des KRAS-Status evaluiert werden konnten, zeigte sich eine Imbalance im Hinblick auf den Performance-Status, sodass der Cetuximab-Arm begünstigt war.

Auch in den beiden Studien zur First-Line-Therapie für die valide Überlebensdaten bislang nicht vorliegen, zeigte sich für die zugelassene Indikation (Patienten, die einen KRAS-Wildtyp aufweisen) eine Verlängerung des PFS unter Cetuximab plus FOLFIRI von 1,2 Monaten vs. Cetuximab plus FOLFOX-4 von 0,5 Monaten ($p = 0,0167$ bzw. $p = 0,0163$). Bei Patienten mit mutiertem KRAS-Gen trat dagegen eine Verkürzung des PFS von 0,5 bzw. 3,1 Monaten unter einer Kombinationstherapie mit Cetuximab auf. Von daher findet sich in der Fachinformation: „Es wird empfohlen, den Nachweis des KRAS-Mutationsstatus von einem erfahrenen Labor unter Einsatz einer validierten Prüfmethode durchführen zu lassen.“

Wirkungsweise: Cetuximab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugerzelllinien gewonnener chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper. Es hemmt die Funktion des Rezeptors und induziert die Internalisierung des EGFR und führt somit zu dessen Downregulierung. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität vermitteln. Das vom Protoonkogen KRAS kodierte Protein spielt eine zentrale nachgeschaltete Rolle in der Signaltransduktionskette von EGFR. KRAS ist eine der am häufigsten aktivierten Onkogene bei Krebserkrankungen des Menschen. Mutationen des KRAS-Gens, insbesondere an Codon 12 und 13, bewirken die konstituierende Aktivierung des KRAS-Proteins, unabhängig von der Signalwirkung durch EGFR.

Die europäische Zulassungsbehörde EMEA bezeichnet das Nebenwirkungsprofil, einschließlich der nebenwirkungsbedingten Todesfälle, von Cetuximab als nicht trivial. Die primären **Nebenwirkungen** von Cetuximab sind Hautreaktionen (bei über 80 % der Patienten). Sie manifestieren sich als akneartiger Hautausschlag oder etwas weniger häufig als Pruritus, Hauttrockenheit, Hautabschürfung, Hypertrichose oder auch Nagelstörungen. Etwa 15 % der Hautreaktionen sind schwerwiegend, darunter auch einzelne Fälle von Hautnekrosen. Patienten mit durch Cetuximab hervorgerufenen Hautläsionen sind möglicherweise für Superinfektionen prädisponiert, was zu Komplikationen wie Cellulitis, Erysipel oder - eventuell mit tödlichem Ausgang - zu staphylogenem Lyell-Syndrom oder auch Sepsis führen kann. Die erhöhte Inzidenz schwerer Durchfälle in Kombination mit Irinotecan ist nach Einschätzung der EMEA beunruhigend und ein Zusammenhang mit vermehrten Episoden febriler Neutropenie möglich. Weitere Nebenwirkungen sind Hypomagnesiämie (bei über 10 % der Patienten) und infusionsbedingte Reaktionen (mit leichten bis mittelschweren Symptomen bei über 10 % der Patienten, mit schweren Symptomen bei über 1 % der Patienten). Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 wurden bei über 70 % der Patienten beobachtet. Infusionsbedingte Reaktionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Schwindel und Atemnot treten vor allem im Zusammenhang mit der ersten Infusion auf, 40 % nach zehn Wochen (jedoch bei einem Patienten auch erst nach der 33. Infusion). Die häufigen schweren

infusionsbedingten Reaktionen können in seltenen Fällen auch zum Tode führen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt, einige der Reaktionen könnten auch anaphylaktoider/ anaphylaktischer Natur sein, mit Symptomen wie Bronchospasmen, Urtikaria, Hypotonie, Bewusstlosigkeit oder Schock. In seltenen Fällen wurden Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Herzstillstand beobachtet.

Cetuximab wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Fachinformation empfiehlt, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen. Die Dosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche. Danach werden wöchentlich 250 mg/m² Körperoberfläche verabreicht.

1.3 Panitumumab (z.B. Vectibix®)

☒ Anwendungsgebiet

Panitumumab (z.B. Vectibix®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten, EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nichtmutiertem Wildtyp-KRAS-Gen bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemotherapieregime versagt haben.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und krankheitsabhängiger Symptome ist nicht belegt.

Primärer Endpunkt der einzigen maßgeblichen offenen Studie im Vergleich zu BSC war das PFS (van Cutsem 2007) obwohl Gesamtüberleben auch von der Zulassungsbehörde als adäquater angesehen wird. Einschlusskriterium in der Hauptstudie war eine Vorbehandlung mit Irinotecan-haltigen Therapien in einer Dosierung 65 mg/m² und Oxaliplatin-haltigen Therapien in einer Dosis von 30 mg/m² neben einer Fluoropyrimidin-Vorbehandlung. Patienten, die mit EGFR-Modulatoren behandelt wurde, waren ausgeschlossen. Ein Crossover war bei Progress erlaubt.

Das Gesamtüberleben war nicht signifikant verbessert und betrug 6,3 Monate in der Panitumumab-Gruppe und 6,0 Monate unter BSC (HR 1,0 [95%-KI 0,82-1,22] p=0,81). Für PFS war das Ergebnis statistisch signifikant für Panitumumab, allerdings betrug der Unterschied im Median nur fünf Tage. Nach acht Wochen zeigte sich ein PFS von 45,5 % im Vergleich zu 24,6 %. Die europäische Zulassungsbehörde hat Bedenken hinsichtlich der klinischen Relevanz.

Die EMA hatte zunächst die Zulassung für Panitumumab nicht erteilt wegen Bedenken hinsichtlich des Studiendesigns und eines geringen Effekts bezüglich der Zeit bis zur Progression oder Tod im Vergleich zu BSC. Außerdem traten vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere an der Haut, auf, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigten.

Nach einer erneuten Bewertung wurde eine Zulassung unter Auflagen und nur für eine Subgruppe erteilt („conditional approval“). Im Zuge der Auflagen erfolgt eine jährliche Bewertung der Zulassung durch die EMEA, zu der weitere Daten, insbesondere zur Wirksamkeit von Panitumumab vorgelegt werden müssen.

Die Beziehung zwischen dem Status der KRAS-Mutationen von aufbewahrtm Tumorgewebe und den klinischen Ergebnissen wurde in einer retrospektiven Subgruppenanalyse ausgewertet. Der KRAS-Status wurde bei 92% der Patienten erhoben, eine Mutation fand sich in 43% (Amado 2008). Das mediane PFS betrug 12,3 Wochen für den KRAS-Wildtyp und 7,3 Wochen für die Gruppe mit KRAS-Mutation, also eine Differenz von fünf Wochen (HR 0,45 [95%-KI 0,34 bis 0,59]). Das onkologische wissenschaftliche Beratergremium der EMEA hält den PFS-Unterschied für klinisch nicht relevant. Es fanden sich 115/124 (93 %) und 114/119 (96 %) Ereignisse in den Gruppen. Es wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben in dieser Post-hoc-Auswertung beschrieben. Anders als die EMEA stellt die US amerikanische Zulassungsbehörde FDA deshalb ausschließlich auf den EGFR-Nachweis ab und hat nicht die KRAS-Analyse zur Zulassungsbedingung gemacht.

Wirkungsweise: Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGFR. Beim EGFR handelt es sich um ein transmembranöses Glykoprotein, das zu einer Unterfamilie der Typ-I-Rezeptor Tyrosinkinasen gehört, zu der EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 und HER4 zählen. Das KRAS-Gen codiert ein kleines, GTP-bindendes Protein, welches in die Signaltransduktion involviert ist. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich desjenigen vom EGFR, aktiviert KRAS.

Im klinischen Prüfungsprogramm wurden drei nach verschiedenen Verfahren fermentierte Antikörperarten verwendet. Die EMEA betrachtet es als schwierig, die Bioäquivalenz zu bestätigen.

Hautreaktionen treten bei nahezu allen mit Panitumumab behandelten Patienten (ungefähr 90 %) auf, diese sind mehrheitlich leicht bis mäßig, etwa 10 % der Fälle waren

schwer (Grad 3 oder höher/NCI-CTC). Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und dem Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, und lokale Abszesse, welche eine Inzision und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der dermatologischen Reaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Panitumumab betrug 28 Tage.

Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Husten traten im KRAS-Wildtyp-Arm sehr häufig ($\geq 1/10$) auf.

In klinischen Studien wurde bei $< 2\%$ der mit Panitumumab behandelten Patienten von möglichen Infusionsreaktionen (die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung auftraten), wie Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe berichtet. Weniger als 1 % der Reaktionen waren schwer (Grad 3). In keinem Fall verlief die Infusionsreaktion auf Panitumumab lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

Die Patienten sollten regelmäßig - alle zwei Wochen während der Behandlung mit Panitumumab und bis zu acht Wochen nach Abschluss der Therapie - hinsichtlich Hypomagnesiämie und begleitender Hypokalzämie überwacht werden.

Falls eine Pneumonie oder Lungeninfiltrate diagnostiziert werden, ist Panitumumab abzusetzen und der Patient entsprechend zu behandeln.

In der nicht zugelassenen Kombination von Panitumumab mit Bevacizumab und Chemotherapie in der First-Line-Behandlung wurden eine verkürzte PFS und vermehrte Todesfälle beobachtet (Hecht 2009). Zusätzlich wurden im Behandlungsarm mit Panitumumab in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie mit einer höheren Häufigkeit Lungenembolien, Infektionen (überwiegend dermatologischen Ursprungs), Diarrhöen und Dehydratation gesehen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Panitumumab mit IFL (5-Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan) oder Bevacizumab und Chemotherapie-Kombinationen vermieden werden.

Die empfohlene Dosis von Panitumumab beträgt 6 mg/kg KG (Körpergewicht) einmal alle zwei Wochen.

2. Kosten

Mono- oder Kombinationstherapie	Therapiezeitraum 24 Wochen
Cetuximab (Erbix) plus Irinotecan	51.660 € bis 50.328 €
Bevacizumab 5mg/KG (alle 2 Wochen) plus Folfox-4	37.693 €
Bevacizumab 10mg/KG/ (alle 2 Wochen) plus Folfox-4	53.683 €
Bevacizumab 7,5mg/KG (alle 3 Wochen) plus Folfox-4	38.441 €
Bevacizumab 15mg/KG (alle 3 Wochen) plus Folfox-4	54.711 €
Cetuximab-Monotherapie	33.970 €
Panitumumab-Monotherapie	72.299 €
FOLFOX-4	18.618 €
Folfiri	21.506 €
Irinotecan-Monotherapie	
300 mg/m ² (Patient über 70)*	16.358 € bis 17.690 €
350 mg/m ² (Patient unter 70)*	

Berechnung erfolgte für einen 70 kg schweren, 170 cm großen Patienten (Körperoberfläche 1,82 m²), Berücksichtigt wurde die günstigste Abpackung und, soweit vorhanden, Festbeträge.

Bei FOLFOX erfolgt die Berechnung mit Eloxatin, obgleich es preiswertere Arzneimittel im Markt gibt. Lauer-Taxe, Stand: 01.08.2009.

Zur Kombinationstherapie von Bevacizumab gibt es keine Studie, die eine Überlegenheit eines der Dosisregime zeigen. Eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird nicht empfohlen. Wenn erforderlich, sollte die Behandlung entweder dauerhaft abgesetzt oder zeitweilig ausgesetzt werden.

3. Tabellarische Übersicht

Tabellarische Übersicht: vorbehandeltes, metastasiertes Kolorektalkarzinom

		Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Zulassungstext ^{a)}		in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom	Behandlung des metastasierenden, EGFR exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-KRAS-Gen <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Chemotherapie • als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. 	Monotherapie des metastasierten, EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nichtmutiertem Wildtyp-KRAS-Gen bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin und Irinotecan-haltige Chemotherapie regim e versagt haben.
Wirkmechanismus		VEGF-Hemmer	EGFR-Hemmer	EGFR-Hemmer
KRAS-Bestimmung Voraussetzung für die Therapie		nein	ja	ja
Zugelassene Indikation umfasst folgende Therapielinie	second	ja	ja	nein
	third	ja	ja	ja
Ausgewertete Daten für die zugelassenen Indikationen aus entsprechend geplanten Phase-III-Studien liegen vor	second	ja, nach Vorbehandlung mit Irinotecan und / oder Fluoropyridinen	nein, Zulassung beruht auf retrospektiver Subgruppenanalysen ^{b)}	nicht Bestandteil der Zulassung
	third	nein	nein, Zulassung beruht auf retrospektiver Subgruppenanalysen ^{b)}	nein, Zulassung beruht auf retrospektiver Subgruppenanalysen ^{b)}
Gesamtüberleben ^{b)}	second	Bevacizumab + FOLFOX 13,0 Monate (M.) FOLFOX 10,8 M. Differenz 2,2 M.	Cetuximab + Irinotecan 10,7 M. Irinotecan 10,0 M. Differenz 0,7 M. Cetuximab + Irinotecan KRAS-Wildtyp 10,9 M. Irinotecan KRAS-Wildtyp 11,6 M. Differenz 0,7 M.	nicht Bestandteil der Zulassung

		Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
	third	keine Studie	Cetuximab 6,1 M. BSC 4,6 M. Differenz 1,5 M. Cetuximab KRAS-Wildtyp 8,0 M. BSC KRAS-Wildtyp 5,4 M. Differenz 2,6 M.	Panitumumab 6,3 M. BSC 6,0 M. Differenz 0,3 M. KRAS-Wildtyp keine Zahlen, n.s.
Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) ^{a)}		Anorexie Dysgeusie Kopfschmerzen Augenerkrankung Hypertonie Dyspnoe Epistaxis Rhinitis Verstopfung Stomatitis Rektalblutung exfoliative Dermatitis trockene Haut Hautverfärbung Proteinurie Pyrexie Asthenie Schmerzen	Hautreaktionen (bei über 80%) Hypomagnesiämie leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen leichte bis mittelschwere Mukositis Epistaxis Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, AP)	Hautausschlag (ungefähr 90%) akneiforme Dermatitis Erythem Exfoliation Pruritus trockene Haut Fissuren Paronychie Diarrhö Fatigue
Nebenwirkungen Grad 5 (tödlich) ^{a)}		Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, Neutropenie, Fisteln, thromboembolische Ereignisse, hypertensive Enzephalopathie	Sepsis, infusionsbedingte Reaktionen, staphylogenes Lyell-Syndrom,	Sepsis, infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 1, Übersicht: metastasiertes vorbehandeltes Kolorektalkarzinom

^{a)} aus der Fachinformation

^{b)} Quellen siehe Text

4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Für die Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab:

- **Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie** (Internistin und Gastroenterologin/ Internist und Gastroenterologe)
- **Fachärztin/ Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie** (Internistin und Hämatologin und Onkologin/ Internist und Hämatologe und Onkologe/)

Weitere Anforderungen:

beginnend im Vorjahr der Bestimmung und jeweils in den Folgejahren:

- Pro Jahr: zwei krankheitsspezifische, ärztekammerzertifizierte Fortbildungen

Version 1

- *Pro Jahr: persönliche Behandlung von mindestens 25 Patienten mit Kolorektalkarzinom mit antineoplastischen Arzneimitteln, die indikationsbezogen für das Kolorektalkarzinom zugelassen sind*

Version 2

- *Pro Jahr: persönliche Behandlung von mindestens 20 Patienten mit Kolorektalkarzinom mit antineoplastischen Arzneimitteln, die indikationsbezogen für das Kolorektalkarzinom zugelassen sind*

Die Verabreichung von Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab muss stets unter Aufsicht in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Ärztinnen oder Ärzte erfolgen.

Während der Infusion und anschließend ist der Patient fachgerecht zu überwachen. Die notwendige Ausrüstung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen muss einsatzbereit sein.

5. Fristen für die Abstimmung

Für die Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung: Bevacizumab 8 Monate nach Therapiebeginn

 Cetuximab 5 Monate nach Therapiebeginn

 Panitumumab 3 Monate nach Therapiebeginn

Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 10 Werktagen

Notfälle: Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung.

6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff: Verordnung von Bevacizumab -haltigen Arzneimitteln
Cetuximab-haltigen Arzneimitteln
Panitumumab -haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

(Ergänzende Unterlagen soweit erforderlich bitte beifügen)

1. Patientenangaben: Größe: ____ cm und Gewicht: ____ kg? Besteht eine Schwangerschaft/ Stillzeit ja/nein? Ist die Empfängnisverhütung sichergestellt ja/nein?
2. Blutdruckwerte ____/ ____ mmHg (bei geplanter Bevacizumab-Behandlung)
3. Wie ist der aktuelle Allgemeinzustand (ECOG oder Karnofsky)? ____
4. Wie ist die Diagnose des EGFR-exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit nichtmutiertem Wildtyp-KRAS-Gen gesichert? Die KRAS-Bestimmung muss in einem Labor durchgeführt werden, das eine adäquate Validierung der Testmethoden sicherstellen kann.

Bei Bevacizumab: Wie ist die Diagnose eines Kolorektalkarzinoms gesichert?

5. Tumorstaging gemäß TNM-Klassifikation:
6. Erfolgte eine Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanhaltigen Chemotherapieregimen? Wann wurde sie durchgeführt und mit welchen Dosen und welchem Effekt? (Anlagen)
7. Erfolgte bereits eine Behandlung mit EGFR-Modulatoren? Ja/nein; mit welchen?
8. Erfolgte bereits eine Behandlung mit VEGF-Hemmern? Ja/nein; mit welchen?
9. Wie sind die Progression und damit das Versagen der Therapien nachgewiesen? (Anlagen)
10. Wie ist die derzeitige Medikation bezüglich des Kolorektalkarzinoms
Medikament:_____ Dosierung:_____
11. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor? _____

Bei Bevacizumab insbesondere: Bestehen kardiovaskuläre Erkrankungen?
Besteht eine Proteinurie?

12. Wie ist die derzeitige Behandlung bzw. Medikation bezüglich der weiteren Erkrankungen?

Behandlung:_____

Medikament:_____ Dosierung:_____

13. Wie sieht das geplante Therapieregime aus?

Medikament:_____ Dosierung:_____ (Standarddosierung:
Ja/Nein? Begründung für Abweichung)

Mono- oder Kombinationstherapie? (Medikament____ Dosis __)

7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bevacizumab -haltigen Arzneimitteln
Cetuximab-haltigen Arzneimitteln
Panitumumab -haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

(Ergänzende Unterlagen soweit erforderlich bitte beifügen)

- a) Erstmalige Verordnung am: _____
- b) Wann erfolgte des letzte Tumorstaging gemäß TNM-Klassifikation?
Datum:_____ Ergebnis:_____
- c) Welche Untersuchungen wurden durchgeführt?
_____ Befunde _____(Anlage)
- d) Gibt es Hinweise auf Progression des Kolorektalkarzinoms? Ja/nein
- e) Welche Behandlungen - lokal und/oder systemisch - wurden wann und mit welchem Erfolg bzw. Ergebnis zwischenzeitlich durchgeführt?
- f) Welche Dosierungen von Bevacizumab/ Cetuximab/ Panitumumab wurden

verabreicht?

_____ mg / _____

- g) Sind Nebenwirkungen aufgetreten? Falls ja, detaillierte Angaben mit Aussagen zum Schweregrad: Ja/nein

welche:_____ wann:_____ Ausprägung:_____

- h) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein - bezüglich des Kolorektalkarzinoms und weiterer Erkrankungen?

Medikament: _____ Dosierung:_____

- i) Bei Bevacizumab: Sind regelmäßige Untersuchungen auf erhöhten Blutdruck und Proteinurie durchgeführt worden? Ja/nein

Ergebnis: _____

8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Betreff Verordnung von Bevacizumab -haltigen Arzneimitteln
Cetuximab-haltigen Arzneimitteln
Panitumumab -haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Erstmalige Verordnung am _____

Wiederholungsantrag

Die Verordnung von Bevacizumab-/ Cetuximab-/ Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich (positive Beurteilung).

Die Verordnung von Bevacizumab-/ Cetuximab-/ Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig (negative Beurteilung).

Die Verordnung von Bevacizumab-/ Cetuximab-/ Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich (negative Beurteilung); Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung.

Die Verordnung von Bevacizumab-/ Cetuximab-/ Panitumumab-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der in diesem Verfahren vorgesehenen Indikation/ Anwendungsmodalität.

Die Verordnung von Bevacizumab-/ Cetuximab-/ Panitumumab-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

**9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur
Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten**

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bevacizumab -haltigen Arzneimitteln
Cetuximab-haltigen Arzneimitteln
Panitumumab -haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Wiederholungsantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

10. Abkürzungen

BSC	Best Supportive Care
CHO-Zellen	Zellen aus den Ovarien chinesischer Hamster
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF(R)	Epidermal growth factor (-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food And Drug Administration
FOLFIRI	Chemotherapieschema mit Irinotecan, Folinsäure, Fluorouracil
FOLFOX-4	Chemotherapieschema mit Oxaliplatin, Folinsäure, Fluorouracil
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
HR	Hazard Ratio
IFL	Chemotherapieschema mit Irinotecan, Folinsäure, Fluorouracil
Inf.-Lsg	Infusionslösung
KI	Konfidenzintervall
KRAS-Gen	Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue-Gen
NCI-CTC	National Cancer Insitute – Common Toxicity Criteria
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PFS	Progression free survival = progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Vs.	Versus

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess