**Tragende Gründe zum 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

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	8
4.	Bewertungsverfahren	11

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Des Weiteren hat der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu regeln. In den Richtlinien soll vorgesehen werden, dass die erstmalige Verordnung sowie eine Wiederholung der Verordnung nach Ablauf einer bestimmten Frist in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie erfolgt, soweit dies zur Gewährleistung der Patientensicherheit, des Therapieerfolgs oder der Wirtschaftlichkeit erforderlich ist. In den Richtlinien sind angemessene Fristen für die Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung des indikationsspezifischen Versorgungsbedarfs vorzusehen sowie das Nähere zur Verordnung ohne vorherige Abstimmung in Notfällen.

Zur Konkretisierung der §§44-49 AM-RL werden besondere Arzneimittel in Anlage XI aufgenommen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In den Sitzungen der AG „§73d – Besondere Arzneimittel“ des Unterausschusses Arzneimittel wurde die Ergänzung der Anlage XI nach §§44-49 AM-RL vorbereitet. In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 11. August 2009 wurde der vorgelegte Entwurf konsentiert.

Bevacizumab-, Cetuximab- und Panitumumab-haltige Arzneimittel werden bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien von § 73d SGB V erfüllen.

In der Gesetzesbegründung zu § 73d SGB V findet sich folgende Formulierung: „Diese Regelung bezieht sich insbesondere auf gentechnisch entwickelte und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ..., die z. B. zur Behandlung von Autoimmun- oder Tumorerkrankungen eingesetzt werden. ...Die Schwere der betroffenen Er-

krankungen sowie der oftmals hohe Preis der Arzneimittel machen vor diesem Hintergrund die gezielte Gewährleistung einer indikationsgerechten Anwendung und einer gezielten Kontrolle der Anwendung notwendig. Zur Gewährleistung einer sicheren und unter therapeutischen Aspekten optimalen Patientenversorgung mit hochmodernen und innovativen Arzneimitteln sind daher an die ärztliche Verordnung dieser Arzneimittel besondere Bedingungen zu knüpfen. Diese setzen in besonderem Maße spezialisierte Fachkenntnisse voraus, die für die Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich sind. Diese Regelung stellt zusätzlich sicher, dass diese Arzneimittel gezielt den Patientengruppen zugute kommen, die davon am meisten profitieren....“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die Bandbreite an differentialtherapeutischen Alternativen in der Behandlung eines vorbehandelten Patienten mit einem vorbehandeltem, metastasierten Kolorektalkarzinom, in Verbindung mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimittel, erfordert besondere Fachkenntnisse. Hinzu kommen die zum Teil hohen Jahrestherapiekosten bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms, sodass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert, auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von Bevacizumab-, Cetuximab- oder Panitumumab-haltigen Arzneimitteln in Anlage XI und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugute kommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Bei Bevacizumab bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinomen. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. (Bevacizumab als besonderes Arzneimittel gemäß § 73d SGB V bei der Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms wird in einem parallelen Verfahren zur Stellungnahme gegeben.) Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper (ATC-Code: L01X C07), der an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) bindet und dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren hemmt.

Bei Cetuximab bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von vorbehandelten Patienten mit metastasierten, EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierenden Kolorektalkarzinomen mit nicht mutiertem Wildtyp-(KRAS-) Gen, in der Kombination mit Chemotherapie und in der Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete sowie die Behandlung in Kombination mit Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten („First-Line-Therapie“) sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper (ATC-Code: L01XC06), der spezifisch gegen EGFR gerichtet ist.

Bei Panitumumab bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung mit Panitumumab als Monotherapie bei metastasierten, EGFR exprimierenden Kolorektalkarzinomen mit nichtmutiertem (Wildtyp-)KRAS-Gen bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemotherapieregime versagt haben. Panitumumab ist ein monoklonaler Antikörper (ATC-Code: L01XC08), der an EGFR bindet. Die Zulassung von Panitumumab wurde von der EMEA als „conditional approval“ (unter Auflagen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn die zur Zulassung vorgelegten Daten nicht umfassend sind, aber andeuten, dass das Risiko-Nutzen-Profil positiv ist; jedoch eine Bestätigung noch aussteht und ein medizinischer Bedarf für das Arzneimittel besteht. Der pharmazeutische Hersteller hat die Verpflichtung, weitere Studien durchzuführen und erst, wenn diese Verpflichtungen erfüllt sind, wird die Zulassung unter Auflagen in eine auflagenfreie Zulassung umgewandelt.

Die Angaben in dem Abschnitt „Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung“ sind im Wesentlichen der jeweiligen Fachinformation, dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report = EPAR) der EMEA und den Studien entnommen, die zur Zulassung geführt haben.

Die tabellarische Übersicht gibt einen kurzen Überblick über die verschiedenen Arzneimittel und ist nur in Verbindung mit dem Text zu lesen.

Die Kostentabelle soll einen Überblick über die Preise und das Verhältnis der Preise zueinander geben. Die Berechnung erfolgte auf Basis der zugelassenen Dosierungen.

Die Anforderungen an die Ärztin/ den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie ergeben sich aus dem Krankheitsbild des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms und den arzneimittelrechtlichen Zulassungen für die Anwendung von Bevacizumab-, Cetuximab- und Panitumumab-haltigen Arzneimitteln. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit sind besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Wie in den Fachinformationen zu Bevacizumab-, Cetuximab- und Panitumumab-haltigen Arzneimitteln (Avastin, Erbitux und Vectibix) gefordert wird, darf die Applikation des jeweiligen Wirkstoffs nur unter Aufsicht einer/ eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Ärztin/ Arztes erfolgen. Mit den unter Punkt 4 genannten Facharztqualifikationen werden die grundsätzlichen Qualifikationen für die Ärztin/ den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgesetzt.

Für die fachgerechte Beurteilung einer Verordnung eines der drei Wirkstoffe ist es essentiell, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms erfahren ist.

Bezüglich der Anzahl an Patienten, die eine Ärztin/ ein Arzt für besondere Arzneimitteltherapie pro Jahr behandelt haben muss, stehen zwei Versionen zur Stellungnahme.

Version 1: *Dafür muss sie/ er persönlich mindestens 25 Patienten pro Jahr mit antineoplastischen Arzneimitteln, die indikationsbezogen für das Kolorektalkarzinom zugelassen sind, behandelt haben. Die vorgegebene Anzahl an Patienten soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Behandlung verfügt. Dies sollte mindestens ab dem Vorjahr der Benennung zur Ärztin/ zum Arzt für besondere Arzneimitteltherapie und dann anschließend jährlich nachgewiesen werden. Die jährliche Behandlung von mindestens 25 Patienten, die an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind, soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie bei dieser häufigen Erkrankung über ein hohes Maß an Erfahrung verfügt. Damit soll die Qualität der Behandlung verbessert werden.*

Version 2: *Dafür muss sie/ er persönlich mindestens 20 Patienten pro Jahr mit antineoplastischen Arzneimitteln, die indikationsbezogen für das Kolorektalkarzinom zugelassen sind, behandelt haben. Die vorgegebene Anzahl an Patienten soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Behandlung verfügt. Dies sollte mindestens ab dem Vorjahr der Benennung zur Ärztin/ zum Arzt für besondere Arzneimitteltherapie und dann anschließend jährlich nachgewiesen werden. Die jährliche Behandlung von mindestens 20 Patienten, die an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind, soll gewährleisten, dass die Ärztin/der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie auch bei dieser häufigen Erkrankung über ein Höchstmaß an Erfahrung verfügt. Außerdem soll in Anbetracht der Inzidenz der Erkrankung und der Versorgungssituation in Deutschland hierdurch gewährleistet werden, dass eine genügend große Anzahl an Ärztinnen/Ärzten für besondere Arzneimitteltherapie über die Erfahrung in der Behandlung verfügen und damit Versorgungsengpässe vermieden werden.*

Bei antineoplastischen Arzneimitteln handelt es um jene Arzneimittel, die in der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Index) unter L01 aufgeführt sind. Damit sind sowohl klassische Zytostatika, als auch monoklonale Antikörper erfasst. Es ist wichtig, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimittel die Behandlung persönlich durchgeführt hat und so persönlich über die Erfahrung bzw. die Fachkenntnisse verfügt, die über das Übliche hinausgehen. Diese persönliche Erfahrung soll die Therapieentscheidung stärken und die bei diesen Therapien besonders notwendige Arzt-Patienten-Kommunikation verbessern.

Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie im Rahmen von mindestens zwei krankheitsspezifischen (d.h. auf dem Gebiet des Kolorektalkarzinoms), ärztekammerzertifizierten Fortbildungen pro Jahr vertieft.

Die Fristen für die Abstimmung ergeben sich aus dem Krankheitsbild des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms. Eine Antwort der Ärztin/ des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie bei Erstantrag innerhalb von 5 Werktagen ist angemessen. Die angegebenen Fristen zur Folgeabstimmung sind spezifisch für den jeweiligen Wirkstoff. Sie geben in Anlehnung an die Zulassungsstudien wider, welches progressionsfreie Überleben unter der Behandlung bei dem jeweiligen Wirkstoff gesehen wurde. Eine erneute Abstimmung über die Verordnung nach diesem wirk-

stoffspezifischen Zeitraum ist der Behandlung mit dem besonderen Arzneimittel angemessen.

Im Rahmen der Abstimmung zwischen erstverordnender Ärztin/ erstverordnendem Arzt und der Ärztin/dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie sind Dokumentationsbögen auszufüllen und zu übersenden. Die mitzuteilenden Informationen ergeben sich aus dem Krankheitsbild und den pharmakologischen Eigenschaften von Bevacizumab-, Cetuximab- oder Panitumumab-haltigen Arzneimitteln.

Wenn die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie selbst eines der besonderen Arzneimittel verordnet, sind die Anforderungen der Richtlinie zu erfüllen und die geforderten Informationen in den Bögen zu dokumentieren.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Ergänzung der Anlage XI gemäß §§44-49 AM-RL um folgende Wirkstoffe zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab.

3. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite, der Deutschen Krankenhausgesellschaft sowie Patientenvertretern zusammensetzt.

Am 16. Mai 2008 hatte der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach §73d SGB V zu Cetuximab und Panitumumab bei der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms eingeleitet. Im Laufe des Stellungnahmeverfahrens hat sich die europäische Zulassung von Cetuximab geändert. Außerdem wurde im Rahmen der eingegangenen Stellungnahmen gefordert, auch Bevacizumab in das Verfahren einzubeziehen. Der Textentwurf wurde anschließend komplett überarbeitet und aktualisiert. Mit dem vorliegenden Textentwurf, welcher zur Stellungnahme gegeben wird, hat sich das Stellungnahmeverfahren aus Mai 2008 erledigt.

In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde ein Vorschlag zur Ergänzung der Anlage XI um die Wirkstoffe Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab erarbeitet. Das Ergebnis aus der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 11. August 2009 beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage XI konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung AG „§73d - besondere Arzneimittel“	23. Januar 2009 30. März 2009 6. und 20. Juli 2009	Erarbeitung eines Entwurf zur Ergänzung der Anlage XI
Sitzung UA „Arzneimittel“	11. August 2009	Konsentierung des Entwurfs
Sitzung Plenum	17. September 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerfO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V wird für dieses Stellungnahmeverfahren zur Verordnung von besonderen Arzneimitteln auch der Bundesärztekammer nach §91 Abs. 8a SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Feststellung, dass Bevacizumab-, Cetuximab- oder Panitumumab-haltige Arzneimittel die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen, ergab sich zum überwiegenden Teil aus den Publikationen der Zulassungsbehörden BfArM und EMA. Dem Textentwurf zur Ergänzung der Anlage XI um Bevacizumab-, Cetuximab- und Panitumumab-haltige Arzneimittel liegen hauptsächlich die entsprechenden Dokumente (EPAR, Fachinformation) zugrunde.

Zur Erfassung der darüber hinausgehenden relevanten Studien zur Bewertung des Arzneimittels wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, CCT

Anbieter: OVID

Datum: 16.06.2009

Strategie:

Colorectal Neoplasms

Und

Jeweiliger Wirkstoff limit 2 to (humans and clinical trial, phase iii) [Limit not valid in CCTR,EMBASE; records were retained]

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	vorbehandelte Patienten mit kolorektalem metastasierten Karzinom	Andere Erkrankungen als kolorektalen metastasierten Karzinomen, Nichtvorbehandelte (Firstline) bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht oder systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Bevacizumab Cetuximab Panitumumab	Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab in nicht zugelassenen Dosierungen oder Kombinationen
Endpunkte:		
	Overall Survival Progression free survival	Andere klinische Endpunkte
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z.B. Leitlinien. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Text abgebildet.

4.2. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft und bewertet und in eine Ergänzung der Anlage XI umgesetzt. Anlage XI wird um einen Abschnitt zu besonderen Arzneimitteln nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) ergänzt.

Inhalt

1. Besondere Arzneimittel	14
1.1 Bevacizumab (z. B. Avastin®)	14
1.2 Cetuximab (z. B. Erbitux).....	18
1.3 Panitumumab (z.B. Vectibix®).....	23
2. Kosten.....	27
3. Tabellarische Übersicht.....	28
4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	30
5. Fristen für die Abstimmung	31
6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie.....	32
7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)	34
8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie	36
9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten.....	38
10. Abkürzungen.....	39
11. Literatur	40

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.²

Bevacizumab ist für das metastasierte Kolonkarzinom auch zugelassen in Kombination mit Chemotherapie für die First-Line-Behandlung.^{2, 14, 15, 21} 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).¹² 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%).¹⁰

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)¹⁸ 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^{13, 25} und gilt deshalb außerhalb von Studien als kontraindiziert.³

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 homologe)-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.⁷

Cetuximab ist für das metastasierte Kolonkarzinom auch zugelassen in Kombination mit Chemotherapie bei nichtvorbehandelten Patienten („First-Line-Behandlung“).⁷

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.⁶ In der Hauptstudie zur Monotherapie bei umfangreich vorbehandelten Patienten wurde lediglich bei 111 (19,4 %) von 572 Patienten ein KRAS-Wildtyp nachgewiesen.¹¹ 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.¹¹

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.⁵ Bei Patienten die im Monotherapiearm einen Progress erlitten, konnte Irinotecan zur Therapie hinzugefügt werden. Als primärer Endpunkt wurde radiologisch bestätigtes Tumorsprechen 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.⁵

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)²³. 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“.¹¹

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.²⁵

Einschlusskriterium in der zur Zulassung führenden Hauptstudie (Jonker 2007)¹⁶ 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^{4, 27} 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.⁷

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 staphylogenen 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.⁷

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.²⁸

☒ 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)²⁶, obwohl Gesamtüberleben auch von der Zulassungsbehörde als adäquater angesehen wird.⁸ Einschlusskriterium in der Hauptstudie war eine Vorbehandlung mit Irinotecan-haltigen Therapien in einer Dosierung $\geq 65 \text{ mg/m}^2$ und Oxaliplatin-haltigen Therapien in einer Dosis von $\geq 30 \text{ mg/m}^2$ 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.⁹

Die EMEA 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)¹. 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.²⁹

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 Tyrosinkinase 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.²⁸

Im klinischen Prüfungsprogramm wurden drei nach verschiedenen Verfahren fermentierte Antikörperarten verwendet. Die EMEA betrachtet es als schwierig, die Bioäquivalenz zu bestätigen.⁸

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)¹³. 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.²⁸

Die empfohlene Dosis von Panitumumab beträgt 6 mg/kg KG (Körpergewicht) einmal alle zwei Wochen.²⁸

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 • 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 Chemotherapieregime 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 das 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 homologe-Gen
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PFS	Progression free survival = progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Vs.	versus

11. Literatur

Reference List

1. 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(10):1626-1634.
2. Avastin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Roche, Stand: Mär. 2009
3. Blanke CD. Dual-antibody therapy in advanced colorectal cancer: gather ye rosebuds while ye may. *J Clin Oncol* 2009;27(5):655-658.
4. 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):663-671.
5. 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(4):337-345.
6. Erbitux. Fachinformation "(Highlights of Prescribing Information) Erbitux® (cetuximab); Solution for intravenous use, Initial U.S. Approval: 2004"; Stand Nov. 2008
7. Erbitux. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) 5 mg/ ml Infusionslösung, Merck Stand: Nov. 2008
8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Panitumumab (Vectibix): Scientific Discussion (H/C/741). 2007
9. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Vectibix, Doc. Ref. EMA/219924/2007, Stand: 24.05.07. 2007
10. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Avastin® (Bevacizumab):mRCC (H/C/000582-II-0015). 2008
11. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Erbitux, International non-proprietary name/common name: cetuximab; Procedure No. EMA/H/C/000558/II/0020, Revision 8, published 18/08/08. 2008
12. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1539-1544.

13. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672-680.
14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
15. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-3508.
16. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2040-2048.
17. 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):1757-1765.
18. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19):2277-2285.
19. National Cancer Institute. Colon Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version, Last Modified: 05/23/2008. 2008
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy (terminated appraisal): NICE technology appraisal 150, Issue date: June 2008. 2008
21. 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(12):2013-2019.
22. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“: Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII), in: *Z. Gastroenterol.* 46 (2008). *Gastroenterologie* 2008;46:1-73.
23. Sobrero AF, 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(14):2311-2319.
24. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2007;11(12):1-iv.
25. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-572.
26. Van Cutsem E., 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(13):1658-1664.

27. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360(14):1408-1417.
28. Vectibix®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) 20 mg/ ml Konzentrat, Amgen, Stand: Apr. 2009
29. Vectibix®. U.S. amerikanische Fachinformation "(Highlights of Prescribing Information); Vectibix® (panitumumab) Injection for Intravenous Use, Initial US Approval: 2006"; Stand: May. 2009

Zusätzlich wurden auch die folgenden Studien, Leitlinien, Metaanalysen und HTA-Berichte berücksichtigt: ^{5, 17, 19, 20, 22, 24}