

1. Der vorliegende Entwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung des §73d vom 15.5.2008 basiert auf veralteten Daten und lässt folgende Punkte unberücksichtigt:
  - a. die seit dem März 2006 bestehende Zulassung von Cetuximab bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit einer Strahlentherapie
  - b. behauptet, es lägen keine Daten für Cetuximab gegenüber best supportive care beim kolorektalen Karzinom vor. Diese sind seit März 2007 bekannt, und wurden 2007 im *New England Journal of Medicine* publiziert.
  - c. Dass die Wirksamkeit von Cetuximab auf Patienten ohne eine k-ras Mutation beschränkt ist; dies ist auch aus Kostengesichtspunkten interessant, da für ca 40% der Patienten damit keine Indikation mehr zur Gabe von Cetuximab besteht.
  - d. dass die EMEA am 30.5.2008 eine Änderung der Zulassung von Cetuximab unabhängig von der Therapielinie, aber unter Berücksichtigung der k-ras Mutation, vorgeschlagen hat. Hintergrund ist, dass zusätzlich zu den zitierten Untersuchungen randomisierte Studien einen Vorteil für Cetuximab/FOLFIRI oder Cetuximab/FOLFOX gegenüber FOLFIRI oder FOLFOX in der Erstlinientherapie sowie für Cetuximab/Irinotecan gegenüber Irinotecan in der Zweitlinientherapie nach FOLFOX

- nachgewiesen ist (jeweils erhöhte Ansprechraten und verlängertes progressionsfreies Überleben).
- e. dass das vorliegende Evidenzniveau und der Vorteil von Cetuximab [bei Patienten ohne k-ras- Mutation] damit dem anderer Antikörper wie Bevacizumab in der Therapie des kolorektalen Karzinoms oder z.B. Trastuzumab [bei Patienten mit einer HER2- Überexpression] in der palliativen Therapie des Mammakarzinoms liegt, welche (berechtigterweise) nicht in die Anlage 13 zum Abschnitt Verordnung besonderer Arzneimittel aufgenommen wurde. Der Hintergrund für diese unterschiedliche Betrachtung erschließt sich nicht.
  - f. Patienten mit Lebermetastasen durch den Einsatz einer intensiven systemischen Therapie mit Cetuximab eine höhere Wahrscheinlichkeit einer späteren (potentiell kurativen) Leberresektion haben.
2. Der Kostenvergleich ist in der Form nicht sinnvoll. Er stellt eine spezielle Therapiesituation dar, hier einer Vorbehandlung mit FOLFIRI.
- a. Es wurde in dem Entwurf offenbar fälschlicherweise angenommen, dass in dieser Situation die Alternative bestünde, entweder mit Cetuximab/Irinotecan *oder* mit FOLFOX/Bevacizumab zu behandeln. Dies ist jedoch nur für die ersten Wochen richtig, denn die Alternative lautet:
    - i. Beginn mit FOLFOX/Bevacizumab, dann (nach Tumorprogress) Therapie mit Cetuximab/Irinotecan
    - oder
    - ii. Beginn mit Cetuximab/Irinotecan, dann (nach Tumorprogress) Behandlung mit FOLFOX/Bevacizumab.

Dabei sind die Zeiten bis zur Tumorprogression (und damit die Behandlungszeiten) für Cetuximab/Irinotecan in beiden Situationen gleich. Das Verfahren würde in dieser Situation nur einen Kostenvorteil erbringen, wenn davon ausgegangen wird, dass nicht alle Patienten die zweite Therapie erhalten sollen.

- b. Beim Kostenvergleich im Entwurf wurde davon ausgegangen, dass Bevacizumab mit der Dosis 5 mg/kg gegeben wird; nach Studienlage müssten theoretisch 10 mg/kg gegeben werden; der Preis ist somit für FOLFOX/Bevacizumab deutlich höher.
  - c. Die Autoren des Entwurfs haben mit einer relativ hohen Körperoberfläche von 2,0m<sup>2</sup> gerechnet. Dadurch werden falsch hohe Kostenunterschiede suggeriert. (Ob diese überhaupt bestehen kann, ist wie oben beschrieben generell zu bezweifeln).
3. Sollte trotz der oben genannten Fakten an einer Aufnahme von Cetuximab in das Zweitmeinungsverfahren festgehalten werden, sind die Fragen zur Verordnung dringend zu überarbeiten. Zum Beispiel muss der Performance- Status  $\geq 2$  betragen, nicht  $>2$ . Ein großer Teil der Fragen bezieht sich auf Kontraindikationen zum Irinotecan, nicht zum Cetuximab. In dem Entwurf wurde davon ausgegangen, dass Cetuximab in der geltenden Indikation (Vorbehandlung mit Irinotecan) gegeben wird. Nach einer erfolgten Behandlung mit Irinotecan Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität mit Irinotecan noch abzufragen, ist nicht sinnvoll. In der geänderten Zulassung ist Cetuximab ferner mit jeder Chemotherapie, also auch mit oxaliplatinhaltigen Regimen zugelassen.

4. Bei der sehr viel komplexeren Situation in der Erstlinientherapie muss grundsätzlich in Frage gestellt werden, ob eine Zweitmeinungsentscheidung in Bezug auf die Differenziertheit mit der eines Tumorboards und in Bezug auf die Belastbarkeit des Patienten mit der Entscheidung eines erfahreneren Facharztes konkurrieren kann. Es ist zu klären, wie mit Tumorboardentscheidungen umgegangen wird; insbesondere ist zu prüfen, inwieweit eine Überprüfung von Tumorboardentscheidungen von zertifizierten Zentren in ihrer Qualität durch eine anonymisiertes Zweitgutachterverfahren überhaupt gesteigert werden kann.
5. Die Daten und die Indikation von Panitumumab in der Monotherapie unterscheiden sich nur geringfügig von denen für Cetuximab in der Monotherapie. Insofern ist auch bei dem Fehlen von wesentlichen neuen Daten die Aufnahme von Panitumumab in Anlage 13 zu überdenken, zumal bei Patienten mit einer Vorbehandlung mit Oxaliplatin, Irinotecan und 5-FU (sowie k-ras- Wildtyp) ohnehin nur die Alternativen Panitumumab Monotherapie oder Cetuximab / Irinotecan bestehen, bei Unverträglichkeit gegenüber Irinotecan ggf. Cetuximab Monotherapie.

### **1. a) Indikation Kopf-Hals-Tumoren**

Cetuximab ist – anders als im vorliegenden Entwurf dargestellt – ferner zur Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit Strahlentherapie zugelassen. Der Grund hierfür liegt in einer Studie mit einem Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Strahlentherapie (medianes Überleben 49,0 vs. 29,3 Monate, Hazard-Ratio 0,74,  $p=0.03$ ). Diese Studie wurde 2006 (!) im New England Journal of Medicine publiziert. <sup>(1)</sup>

Es handelt sich dabei um eine max. siebenwöchige Therapie. Inwieweit dort ein Zweitmeinungsverfahren gerechtfertigt ist, kann bezweifelt werden.

Da dies aber offenbar nicht geplant ist, wird auf notwendige Änderungen des Fragekatalogs und der verordnungsberechtigten Ärzte nicht eingegangen.

### **1. b) Daten gegenüber best supportive care**

Zitat aus dem Entwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Mai 2008:

„Der Stellenwert der Kombinationstherapie von Cetuximab in Kombination mit Irinotecan ist zurzeit unklar. Eine vergleichende Studie der Phase III in der zugelassenen Indikation und Anwendungsmodalität gegen andere etablierte Chemotherapien oder best supportive care fehlt.“

„Cetuximab wurde beim metastasierten Kolonkarzinom in der Kombination mit Irinotecan nur in einer randomisierten vergleichenden Hauptstudie gegen die Monotherapie des Antikörpers der Phase II geprüft.“

Im Jahr 2007 wurde eine vergleichende Studie bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und Vorbehandlung mit Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU im *New England Journal of Medicine* publiziert <sup>(2)</sup>. Hierin zeigte sich bei einer Behandlung mit Cetuximab eine signifikante Verlängerung des Überlebens gegenüber einer Therapie mit allein unterstützender Therapie ohne Cetuximab (Studie *NCIC CTG CO.17*, siehe Tabelle 1). Insofern sind die oben genannten Statements seit April 2007 nicht mehr gültig (Zu diesem Zeitpunkt wurden die Daten auf dem Kongress der *American Association of Cancer Research*, 14.-18.April, vorgestellt). <sup>(3)</sup> Die Lebensqualität war mit Cetuximab gegenüber best supportive care verbessert. <sup>(4)</sup>

**Tabelle 1: Randomisierte Studien nach Vorbehandlung**

	n	Ansprechrate	progressions- freie Zeit	Gesamt- überleben
<i>NCIC CTG CO.17<sup>(2)</sup></i>				
<i>Vorbehandlung mit Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU<sup>§</sup></i>				
Cetuximab+BSC	287	6.6%***	1.9 mo**	6.1 mo**
Best supportive care	285	0%	1.8 mo	4.6 mo
			HR 0.68 (0.58- 0.80)	HR 0.77 (0.64- 0.92)
<i>BOND<sup>(5)</sup></i>				
<i>Vorbehandlung mit Irinotecan- haltigem Protokoll</i>				
Cetuximab+Irinotecan	218	22.9%**	4.1mo***	8.6 mo
Cetuximab	111	10.8%	1.5 mo	6.9 mo
			HR 0.54 (0.42-0.71)	HR 0.91 (0.68-1.21)
<i>EPIC<sup>(6)</sup></i>				
<i>Zweitbehandlung nach FOLFOX</i>				
Cetuximab+Irinotecan	648	16.4%***	4.0 mo***	10.7 mo
Irinotecan	650	4.2%	2.6 mo	10.0 mo
			HR 0.69 (0.62-0.78)	HR 0.98 (0.85-1.11)

Mo = Monate

<sup>§</sup> oder für Behandlung mit diesen Medikamenten nicht geeignet

\* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001

Gegenüber dieser Monotherapie mit Cetuximab ist die Kombination mit Irinotecan jedoch in Bezug auf das Ansprechen und die Zeit bis zur Tumorprogression signifikant überlegen,<sup>(5)</sup> wie auch in dem vorliegenden Entwurf angeführt wurde („BOND- Studie“, Tabelle 1). Aus diesem Grund erfolgte die Zulassung auch in Kombination mit Irinotecan

und ist eine Monotherapie nur sinnvoll, wenn Kontraindikationen für Irinotecan bestehen.

Alternativen zu Cetuximab / Irinotecan bei vorbehandelten Patienten:

- Wenn die Patienten mit Irinotecan, 5-FU und Oxaliplatin behandelt sind: keine  
(Eine Monotherapie mit Cetuximab ist der Kombination unterlegen, formell besteht die Alternative Panitumumab; die Ergebnisse sind jedoch mit der einer Monotherapie mit Cetuximab vergleichbar).

- Wenn die Patienten mit Irinotecan / 5-FU, aber nicht mit Oxaliplatin vorbehandelt sind:  
FOLFOX (+Bevacizumab, wenn keine Vorbehandlung) *gefolgt von Cetuximab/Irinotecan*  
oder  
Cetuximab/Irinotecan gefolgt von FOLFOX (+Bevacizumab, wenn keine Vorbehandlung)

Die Zeit bis zur Tumorprogression und damit die Therapiezeit für Cetuximab/Irinotecan ist unabhängig von der Vortherapie mit Oxaliplatin.<sup>(5)</sup> Wesentliche Kosteneinsparungen sind durch eine Änderung der Therapiesequenz daher nicht zu erwarten.

#### **1. c) Wirksamkeit auf Patienten mit k-ras Wildtyp beschränkt**

Alle oben genannten Daten stellen die Situation bei nicht in Bezug auf eine k-ras Mutation selektierte Patienten dar. Durch die Bestimmung der k-ras Mutation kann ein Nichtansprechen auf EGFR- Antikörper vorhergesagt werden.<sup>(7,8,9,10,11,12)</sup> Diese Mutation liegt bei ca 40% der Patienten vor. Bei den Patienten ohne k-ras Mutation ist die Effektivität entsprechend höher.



### 1. d) Daten in der Erstlinientherapie

Nicht eingearbeitet in den Entwurf sind die Daten zur Erstlinienbehandlung mit Cetuximab.

Im Frühjahr 2007 wurde über die „CRYSTAL“- Studie berichtet. In dieser randomisierten Phase III Studie findet sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Ansprechens, wenn mit Cetuximab plus Irinotecan / 5-FU / Folinsäure (FOLFIRI) statt mit FOLFIRI allein behandelt wird (Tabelle 2).<sup>(13)</sup> Die oben genannte CRYSTAL- Studie wurde daraufhin in Bezug auf diese Subgruppen untersucht. Ein Effekt zeigt sich nur in der Patientengruppe ohne k-ras Mutation (Tabelle 2);<sup>(8)</sup> in dieser Patientenpopulation war der Behandlungseffekt jedoch besonders ausgeprägt (Tabelle 2).<sup>(8)</sup>

Besondere Beachtung finden sollte, dass bei den Patienten in der CRYSTAL- Studie die Rate an (potentiell kurativen) Leberresektionen gegenüber einer Behandlung mit FOLFIRI allein gesteigert werden konnte.<sup>(8)</sup>

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine parallele Studie für die Kombination mit Oxaliplatin / 5-FU / Folinsäure (FOLFOX; Tabelle 2).<sup>(14,9)</sup>

Diese oben genannten Daten waren für die EMEA der Anlass, am 30.05.2008 eine Änderung der Zulassung zu empfehlen (Änderungen fett gedruckt):<sup>(15)</sup>

„Erbix is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, **KRAS wild-type** metastatic colorectal cancer

- **in combination with chemotherapy**
- **as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.**

Erbix in combination with radiation therapy is indicated for the treatment of patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck.“

(„Erbix ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit epidemalem Wachstumsfaktor (EGFR)- nachweisbarem, **KRAS Wildtyp** metastasiertem kolorektalem Karzinom

- **in Kombination mit Chemotherapie**
- **als Einzelsubstanz bei Patienten, bei denen eine Oxaliplatin- und Irinotecan- basierte Therapie versagt hat und die Irinotecan nicht tolerieren.**

Erbix in Kombination mit Strahlentherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-/Hals- Plattenepithelkarzinom.“)

**Tabelle 2 Randomisierte Studien bei Patienten ohne Vorbehandlung mit einer Chemotherapie**

	n	Ansprechrate	progressions- freie Zeit	Gesamt- überleben
<b>CRYSTAL- Studie<sup>(16)</sup></b>				
Cetuximab+FOLFIRI	602	46.9%**	8.9 Mo*	
FOLFIRI	600	38.7%	8.0 Mo	
				HR 0.85
				(95% CI 0.73-0.998)
<i>Subgruppe ohne k-ras Mutation<sup>(8)</sup></i>				
Cetuximab+FOLFIRI	602	59.3%**	9.9 Mo*	
FOLFIRI	600	43.2%	8.7 Mo	
				HR 0.68
				(95% CI 0.05-0.93)
<b>OPUS- Studie<sup>(14)</sup></b>				
Cetuximab+FOLFOX	169	45.6%	7.2 Mo	
FOLFOX	73	37%	7.2 Mo	
<i>Subgruppe ohne k-ras Mutation<sup>(9)</sup></i>				
Cetuximab+FOLFOX	61	61%**	7.7 Mo*	
FOLFOX	73	37%	7.2 Mo	
				HR= 0.57

Mo = Monate; \* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001

### 1. e) Vergleich mit anderen Antikörpern

Die Daten zu Cetuximab sind somit – sofern der Vergleich zwischen verschiedenen randomisierten Studien überhaupt erlaubt ist – vergleichbar zu den Daten mit Bevacizumab, die in der Tabelle 3 zusammengefasst sind. Es erscheint nicht verständlich, warum Cetuximab in die Anlage 13 aufgenommen wurde, wenn Bevacizumab (berechtigterweise) keiner Begründung bedarf.

**Tabelle 3 Randomisierte Studien mit Bevacizumab**

	n	Ansprechrate	progressions- freie Zeit	Gesamt- überleben
<b>Erstlinientherapie (keine Vorbehandlung)</b>				
<i>AVF2107</i> <sup>(17)</sup>				
Bevacizumab+IFL	402	44.8 %**	10.6 Mo ***	20.3 Mo***
IFL	411	34.8%	6.2 Mo HR 0.54	15.6 Mo HR 0.66
<i>NO16966</i> <sup>(18,18)</sup>				
Bevacizumab+Chemotherapy <sup>+</sup>	699	47%	9.4 Mo**	21.3 Mo
Chemotherapy <sup>+</sup>	701	49%	8.0 Mo HR 0.83 (95% CI 0.72–0.95)	19.9 Mo HR 0.89 (95% CI 0.76–1.03)
<i>Kabbinavar et al</i> <sup>(19)</sup>				
Bevacizumab+5-FU/FA	108	26%	9.2 Mo***	16.6 Mo
5-FU/FA	116	15%	5.5 Mo HR 0.50 (95% CI 0.34–0.73)	12.9 Mo HR 0.79 (95% CI 0.56–1.10)
<b>Vorbehandelte Patienten</b>				
<i>E3200</i> <sup>(20)</sup>				
Bevacizumab <sup>§</sup> +FOLFOX	286	22.7%***§	7.3 Mo***§	12.9 Mo*§
FOLFOX	291	8.6%	4.7 Mo	10.8 Mo
Bevacizumab <sup>§</sup>	243	3.3%	2.7 Mo HR 0.61	10.2 Mo HR 0.75

§ 10 mg/kg

§ Vergleich Bevacizumab/FOLFOX zu FOLFOX; \* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001

So liegen die Hazard- ratios für den Vergleich bis zur Tumorprogression mit Cetuximab bei Patienten mit einem k-ras Wildtyp bei 0,68 (mit FOLFIRI) und 0,57 (mit FOLFOX), für Bevacizumab bei 0,54 (mit dem irinotecanhaltigen, aber in Europa auf Grund der Toxizität ungebräuchlichen IFL- Regime) und bei 0,83 (mit FOLFOX). Mit Cetuximab konnten bei den k-ras- Nichtmutierten Patienten Steigerungen der Ansprechrate von 43,2 auf 59,3% (in Kombination mit FOLFIRI) und 37 auf 61% mit FOLFOX erreicht werden.

#### **1. f) Patienten mit isolierten Lebermetastasen**

Diese gesteigerten Ansprechraten sind insbesondere bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen interessant, da hier ein höhere Rate an kurativen Leberresektionen erreicht werden kann, wenn die Ansprechraten gesteigert werden. <sup>(21)</sup> Die CRYSTAL-Studie ist die bisher einzige Studie, bei der prospektiv eine höhere Rate an Leberresektionen mit dem intensiveren Regime nachgewiesen wurde.<sup>(16)</sup> Dies ist bedeutsam, da in dieser Patientengruppe mit isolierten Lebermetastasen eine Heilung durch die Kombination einer intensiven systemischen Therapie mit anschließender Resektion besteht.

#### **2. Kostenvergleich**

Der Vergleich der Therapiekosten ist in der Form des Entwurfes nicht sinnvoll. Wie oben bereits aufgeführt, gibt es bei Patienten, die mit Irinotecan, 5-FU und Oxaliplatin vorbehandelt sind, keine ähnlich wirksame Alternative zu Cetuximab / Irinotecan. Es könnte allenfalls eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab durchgeführt

werden, wobei die Monotherapie mit einem EGFR- Antikörper der Kombinationstherapie unterlegen ist <sup>(5)</sup>. Wenn nicht von einem off-label- Gebrauch ausgegangen wird, ist in dieser Situation besonders unklar, welche Rolle der Zweitbegutachter haben soll.

Der aufgeführte Kostenvergleich zwischen FOLFOX bzw FOLFOX/ Bevacizumab mit Cetuximab/ Irinotecan ist aus mehreren Gründen irreführend:

1. Eine solche Wahlmöglichkeit besteht lediglich, wenn mit einer Therapie mit Irinotecan / 5-FU begonnen wurde. Ist dies jedoch der Fall, wird lediglich die Frage nach der Sequenz zu stellen sein (erst FOLFOX, dann Cetuximab/Irinotecan, oder umgekehrte Reihenfolge). Da die Zeiten der Behandlung mit Cetuximab in beiden Situationen gleich sind, sind keine wesentlichen Kostenersparnisse zu erwarten.
2. Es wird mit der Körperoberfläche von 2,0 m<sup>2</sup> gerechnet, die über dem Durchschnitt der Patienten liegt und falsch hohe Einsparpotentiale suggeriert.
3. Offenbar wurde mit einer niedrigen Bevacizumab- Dosis gerechnet. Für die Zweitlinientherapie wurden 10 mg/kg untersucht. Daher sind die angegebenen Kosten falsch.

### **3. Fragekatalog und Einschätzung der Belastbarkeit**

Sollte an der Aufnahme festgehalten werden, müssten die Fragen dringend überarbeitet werden. Neben den oben genannten Punkten gibt es keinen Grund für den Ausschluss von Patienten mit einem WHO- Performance Status = 2. Diese Patienten waren in die Studien eingeschlossen; Test auf Interaktion mit Effektivität für PS 0-1 vs 2 in Studie Cetuximab vs. best supportive care: p=0,32. <sup>(2)</sup>

Die meisten Fragen beziehen sich auf Kontraindikationen des Irinotecan. Warum von den CYP3A4- Inhibitoren bzw Induktoren willkürlich Johanniskraut herausgegriffen

wurde, und bei Patienten, die ja – zumindest für die in dem Entwurf vorgesehene Situation - ein Tumorwachstum unter Irinotecan aufweisen müssen (also mit einer tolerablen Dosis von Irinotecan behandelt wurden) noch die risikosteigernden Faktoren für Irinotecan abgefragt werden, bleibt unklar.

#### **4. Zweitgutachten von Tumorboardentscheidungen**

Bei der sehr viel komplexeren Situation in der Erstlinientherapie muss grundsätzlich in Frage gestellt werden, ob eine Zweitmeinungsentscheidung in Bezug auf die Differenziertheit mit der eines Tumorboards und in Bezug auf die Belastbarkeit des Patienten mit der Entscheidung eines erfahreneren Facharztes konkurrieren kann.

Es ist zu klären, wie mit Tumorboardentscheidungen umgegangen wird; insbesondere ist zu prüfen, inwieweit eine Überprüfung von Tumorboardentscheidungen von zertifizierten Zentren in ihrer Qualität durch eine anonymisiertes Zweitgutachterverfahren überhaupt gesteigert werden kann. Die sehr viel detaillierteren Darstellungen der Krankengeschichte können nicht ohne Weiteres von einem Zweitgutachter nachvollzogen werden. Hier ist durch das Zweitgutachterverfahren ein erheblicher Qualitätsverlust zu erwarten.

Vorgeschlagen wird, dass das Zweitgutachterverfahren in solchen Fällen entfällt.

## 5. Panitumumab

Panitumumab ist derzeit für die Behandlung in der Monotherapie zugelassen. Die Indikation deckt sich mit der für Patienten mit einer Monotherapie für Cetuximab. Da die Ergebnisse für eine Monotherapie in den Surrogatparametern Ansprechen und Zeit bis zur Tumorprogression denen für eine Cetuximab- Monotherapie gleichen und der Wirkmechanismus sich nicht wesentlich unterscheidet, ist die Aufnahme von Panitumumab in die Anlage ebenfalls nicht verständlich, sofern nicht ein Gebrauch außerhalb der Indikation unterstellt wird.

In der unten aufgeführten Studie <sup>(7,13)</sup> konnten Patienten im best-supportive-care – Arm bei Tumorprogress Panitumumab erhalten; dies wird als Grund für den fehlenden Unterschied im Gesamtüberleben gesehen.

**Tabelle 4: Randomisierte Studien mit Panitumab nach Vorbehandlung**

	n	Ansprechrate	progressions- freie Zeit	Gesamt- überleben
<i>Vorbehandlung mit Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU<sup>(13)</sup></i>				
Panitumumab+BSC	287	10%***	8 W***	6.1 mo
Best supportive care	285	0%	7,3W	4.6 mo
			HR 0.54 (0.44- 0.66)	HR 1,00 (0.82- 1,22)
<i>Subgruppe ohne k-ras Mutation<sup>(7)</sup></i>				
Panitumumab	208	17%***	12,3 W***	8,1 mo
Best supportive care	219	0%	7,3 W	7,6 mo
			HR 0.45 (0.34-0.59)	HR 0.99 (0.75-1.29)

W=Wochen; \*\*\* p<0,001

## Literatur

---

1. AU: Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J., Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K., and Ang, K. K.  
TI: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck  
SO: N.Engl.J Med.; 354 (6); 567 - 578 /2006/
2. AU: Jonker, D. J., O'Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalcborg, J. R., Tu, D., Au, H. J., Berry, S. R., Krahn, M., Price, T., Simes, R. J., Tebbutt, N. C., Van, Hazel G., Wierzbicki, R., Langer, C., and Moore, M. J.  
TI: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer  
SO: N.Engl.J.Med.; 357 (20); 2040 - 2048 /2007/
3. AU: Jonker, D., Karatis, C. S., Moore, M., and et.al.  
TI: Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG).  
SO: Program and abstracts of the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 14-18, 2007; Los Angeles, California /2007/
4. AU: Au, H., Karapetis, C., Jonker, D., O'Callaghan, C., Kennecke, H., Shapiro, J., Tu, D., Wierzbicki, R., Zalcborg, J., and Moore, M.  
TI: Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial  
SO: J Clin Oncol (Meeting Abstracts); 25 (18\_suppl); 4002 /2007/
5. AU: Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A., Bets, D., Mueser, M., Harstrick, A., Verslype, C., Chau, I., and Van Cutsem, E.  
TI: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer  
SO: N.Engl.J Med.; 351 (4); 337 - 345 /2004/
6. AU: Sobrero, Alberto F., Maurel, Joan, Fehrenbacher, Louis, Scheithauer, Werner, Abubakr, Yousif A., Lutz, Manfred P., Vega-Villegas, M. Eugenia, Eng, Cathy, Steinhauer, Ernst U., Prausova, Jana, Lenz, Heinz Josef, Borg, Christophe, Middleton, Gary, Kroning, Hendrik, Luppi, Gabriele, Kisker, Oliver, Zube, Angela, Langer, Christiane, Kopit, Justin, and Burris, Howard A., III  
TI: EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer  
SO: J Clin Oncol.; 26 (14); 2311 - 2319 /2008/
7. AU: Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., Van, Cutsem E., Siena, S., Freeman, D. J., Juan, T., Sikorski, R., Suggs, S., Radinsky, R., Patterson, S. D., and Chang, D. D.  
TI: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer  
SO: J Clin Oncol.; 26 (10); 1626 - 1634 /2008/
8. AU: Van Cutsem, E., Lang, I., D'Haens, G. R., Moiseyenko, V., Zaluski, J., Folprecht, G., Tejpar, S., Kisker, O., Stroh, C., and Rougier, P.  
TI: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL



experience.

SO: J Clin Oncol.; 26 (May 20 Suppl); abstract 2 /2008/

9. AU: Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Hartmann, J. T., De Braud, G., Volovat, C., Nippgen, J., Stroh, C., Celik, I., and Koralewski, P.  
TI: KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience.  
SO: J Clin Oncol.; 26 (May 20 suppl); abstract 4000 /2008/
10. AU: Tejpar, S., Peeters, M., Humblet, Y., Vermorken, J., De Hertogh, G., De Roock, W., Nippgen, J., van Heydebreck, A., Stroh, C., and Van Cutsem, E.  
TI: Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data).  
SO: J Clin Oncol.; 26 (20 May Suppl); abstract 4001 /2008/
11. AU: Khambata-Ford, S., Garrett, C. R., Meropol, N. J., Basik, M., Harbison, C. T., Wu, S., Wong, T. W., Huang, X., Takimoto, C. H., Godwin, A. K., Tan, B. R., Krishnamurthi, S. S., Burris, H. A., III, Poplin, E. A., Hidalgo, M., Baselga, J., Clark, E. A., and Mauro, D. J.  
TI: Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab  
SO: J.Clin.Oncol.; 25 (22); 3230 - 3237 /2007/
12. AU: Finocchiaro, G., Cappuzzo, F., Janne, P. A., Bencardino, K., Carnaghi, C., Franklin, W. A., Roncalli, M., Crino, L., Santoro, A., and Varella-Garcia, M.  
TI: EGFR, HER2 and Kras as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer  
SO: J Clin Oncol (Meeting Abstracts); 25 (18\_suppl); 4021 /2007/
13. AU: Van Cutsem, E., Peeters, M., Siena, S., Humblet, Y., Hendlisz, A., Neyns, B., Canon, J. L., Van Laethem, J. L., Maurel, J., Richardson, G., Wolf, M., and Amado, R. G.  
TI: 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  
SO: J.Clin.Oncol.; 25 (13); 1658 - 1664 /2007/
14. AU: Bokemeyer, C., Staroslawska, E., Makhson, A., Bondarenko, I., Hartmann, J. T., Shelygin, Y. A., Kolesnik, O., Volovat, C., and Koralewski, P.  
TI: Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study  
SO: Eur J Cancer Supplements; 5 (4); 236 (abstract 3004) /2007/
15. AU: European Medicines Agency  
TI: **COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE POST-AUTHORISATION SUMMARY OF POSITIVE OPINION**  
SO: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Erbitux\\_28040208en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Erbitux_28040208en.pdf)
16. AU: Van Cutsem, E., Nowacki, M. P., Lang, I., Cascinu, S., Shchepotin, E. I., Maurel, J., Rougier, P., Cunningham, D., Nippgen, J., and Köhne, C. H.  
TI: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial.  
SO: J Clin Oncol.; 25 (18S); 4000 /2007/
17. AU: Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R., and Kabbinavar, F.  
TI: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal

cancer

SO: N.Engl.J Med.; 350 (23); 2335 - 2342 /2004/

18. AU: Cassidy, J., Clarke, S., az-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzen, F., and Saltz, L.  
TI: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer  
SO: J Clin Oncol.; 26 (12); 2006 - 2012 /2008/
19. AU: Kabbinavar, F. F., Schulz, J., McCleod, M., Patel, T., Hamm, J. T., Hecht, J. R., Mass, R., Perrou, B., Nelson, B., and Novotny, W. F.  
TI: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial  
SO: J Clin Oncol.; 23 (16); 3697 - 3705 /2005/
20. AU: Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., O'Dwyer, P. J., Mitchell, E. P., Alberts, S. R., Schwartz, M. A., and Benson, A. B., III  
TI: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200  
SO: J.Clin.Oncol.; 25 (12); 1539 - 1544 /2007/
21. AU: Folprecht, G., Grothey, A., Alberts, S., Raab, H. R., and Kohne, C. H.  
TI: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates  
SO: Ann Oncol.; 16 (8); 1311 - 1319 /2005/