Anlage III

Gemeinsamer Bundesausschuss

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	24.06.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept - 2013-03-01-D-058
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschafr füf Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS, www.dgvs.de)*

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das kolorektale Karzinom Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern mit etwa 34000 und Frauen mit etwa 29000 Neuerkrankungen im Jahr 2010. Etwa 26000 Menschen sind 2010 an einem KRK verstorben (1). Seit 2008 nimmt die Inzidenz des KRK leicht ab, jedoch noch nicht in dem Umfang wie man es durch die Einführung der Vorsorgekoloskopie im Jahr 2002 in Deutschland erwarten würde. Die Therapie von Patienten mit metastasiertem KRK hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert. Dies liegt an einer deutlichen Erweiterung des therapeutischen Armamentariums im Bereich der medikamentösen Therapie und der nicht medikamentösen Strategien, z.B. durch die Zunahme der Lebermetastasenresektion bei Patienten mit KRK und isolierten Lebermetastasen. Durch letztere können bei 20-25% der Patienten Langzeitremissionen ihrer Erkrankung erzielt werden. Bei den übrigen Patienten im UICC Stadium IV wird meist eine palliative medikamentöse Systemtherapie durchgeführt. Dazu stehen als Zytostatika neben Fluoropyrimidinen, Irinotecan und Oxaliplatin eine zunehmende Zahl an sogenannten Targeted Therapies zur Verfügung. Dies sind Substanzen, die eine gezielte Beeinflussung tumorspezifischer Eigenschaften zum Ziel haben.	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beim kolorektalen Karzinom werden insbesondere Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) wie Panitumumab und Cetuximab (beide exklusiv für K-ras Wildtyptumoren) und Angiogeneseinhibitoren wie der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab eingesetzt. Die medikamentöse Systemtherapie des kolorektalen Karzinoms erfolgt entsprechend der Wirksamkeit der verwendeten Substanzen im Zeitverlauf in Therapielinien. Viele Patienten mit KRK in der metastasierten Situation sind heute auch nach Versagen einer Erstlinientherapie in gutem Allgemeinzustand. Die palliative Therapie des metastasierten KRK ist durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Bis zu 4 Therapielinien sind in randomisierten Studien hinsichtlich Prognoseverbesserung (Überleben) untersucht.	
Angiogeneseinhibition Die Inhibition von Gefäßneubildung in der Tumortherapie hat die Besonderheit, daß in der Regel der Tumor nicht direkt adressiert wird, sondern die tumorassoziierten Gefäße bzw. die diese Gefäße stimulierenden Zytokine oder Rezeptoren das therapeutische Target darstellen. Zu diesen Zytokinen gehören u.a. VEGF, der Plazentawachstumsfaktor PlGF, und der Plättchenwachstumsfaktor PDGF. Durch Blockade dieser Zytokine wird die Gefäßversorgung des Tumors deutlich reduziert, was Einfluss auf das Tumorwachstum hat. Leadsubstanz für dieses therapeutische Konzept ist der monoklonale anti-VEGF Antikörper Bevacizumab (Avastin®), der erstmals 2005 für	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Therapie des metastasierten KRK zugelassen wurde. Bevacizumab verlängert in der Erstlinientherapie insbesondere das progressionsfreie Überleben in Kombination mit 5-FU/Folinsäure (FS) oder Capecitabin, oder oder in Kombination mit Zweifachchemotherapien wie dem FOLFOX (5-FU/FS und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (5-FU/FS und Irinotecan) Protokoll. In der Zweitlinientherapie wurde durch Kombination von Bevacizumab mit dem FOLFOX-Protokoll bei mit Bevacizumab nicht vorbehandelten Patienten (2) sowie in Kombination mit Fluoropyrimidinen plus Oxaliplatin oder Irinotecan nach Progression unter einer Kombinationschemotherapie mit Bevacizumab (3) in Phase III Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt. Schwere, Angiogenese-Inhibitor spezifische Nebenwirkungen vom Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltenere Nebenwirkungen dieser Substanzklasse sind arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Magen-Darm-Trakt. Aflibercept ist ein gentechnisch hergestelltes Fusionsprotein, das die humanen Ligandenbindungsdomänen von VEGFR-1 und -2 enthält. Diese binden als „decoy receptor“ effektiv alle humanen VEGF-A Isoformen sowie VEGF-B und PlGF (3,4,5). Das Medikament wurde in der Kombination mit 5-FU, Leukovorin und Irinotecan für die Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome mit Resistenz gegen oder Progress nach einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie im August 2012 von der FDA für die USA und im Februar 2013 von der Europäischen Kommission für die EU zugelassen. Grundlage dafür war die sogenannte VE-	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LOUR Studie (4), die im Folgenden kurz erläutert wird.	
Die VELOUR Studie **Design** Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 1226 Patienten. Die Patientenzahl ist ausreichend, um eine 20%ige Reduktion des Risikos zu versterben durch die Therapie mit Aflibercept nachzuweisen. Alle Patienten hatten eine Oxaliplatin-haltige Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten oder hatten einen Krankheitsprogress innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Therapie mit 5-FU und Oxaliplatin. Der experimentelle Arm bestand aus der Kombination von Aflibercept mit 5-FU, Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI-Schema), die Vergleichstherapie aus der identischen Chemotherapie zusammen mit Placebo. Der Kontrollarm, die Kombination der identischen Chemotherapie mit Placebo ist für diese Studie adäquat und zweckmäßig. Die Ein- und Ausschlußkriterien entsprechen den für diese Studie üblichen Parametern. Die VELOUR Studie wurde in West- und Osteuropa, einschließlich Deutschland, in Nord- und Südamerika, in Australien, Neuseeland,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Südafrika und Korea durchgeführt. Die Ergebnisse sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die bundesdeutsche Versorgungsrealität übertragbar. Bzgl. einer molekularen Charakterisierung der Tumoren werden keine Daten zum K-ras Mutationsstatus berichtet. Allerdings haben wir bisher keinen Hinweis, dass Ras Mutationen eine prädiktive Bedeutung für die Effektivität einer antiangiogenetischen Therapie haben. Ob und in wie weit eine Vortherapie mit anti-EGFR-Antikörpern, die nur bei Patienten mit K-ras Wildtypstatus im Tumor indiziert wäre, die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit antiangiogenetischen Substanzen beeinflusst ist nicht geklärt. Aktuell, haben wir keine klaren Daten, dass dies der Fall ist. Die Studie war hinsichtlich ECOG-Status der Patienten, Bevacizumab-Vortherapie, Geschlecht, Alter, Primärlokalisation des Tumors, Zahl der Metastasierungsorte, Lokalisation der Metastasen, bestehendem Bluthochdruck und vorangegangenen Chemotherapien zwischen beiden Armen gut balanciert.	
Effektivität der Kombination aus FOLFIRI plus Aflibercept in der Zweitlinientherapie des mKRK Die Effektivitätsdaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. ***Tabelle 1: Zweitlinientherapie mit Aflibercept bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (3)***	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	FOLFIRI + Placebo	**FOLFIRI plus Aflibercept**	**p-Wert / HR**
Tumoransprechen %	11,1	19,8	p<0,001
mPFS (Mo)	4,67	6,9	P<0.0001; HR 0.758
mOS (Mo)	12,06	13,50	P<0.0032; HR 0.817

mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, mOS = medianes Überleben; HR = Hazard ratio; FOLFIRI = 5-FU, Folinsäure plus Irinotecan

Anmerkungen:

- Das Tumoransprechen wurde in der Zweitlinientherapie durch die Hinzunahme von Aflibercept signifikant verbessert (19,8% vs. 11,1%). Dies kann von Bedeutung sein für Patienten mit isolierten Lebermetastasen, bei denen durch eine Verkleinerung der Metastasen evtl. eine sekundäre Resektabilität erzielt werden kann. Darüber hinaus ist Tumoransprechen relevant, wenn z.B. durch lokale Infiltration oder Verdrängung von Organstrukturen durch Tumoranteile Symptome auftreten, die durch eine entsprechende Tumorverkleinerung gebessert werden können.

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit verbunden ist oft auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. - Die Kombination mit Aflibercept verbesserte signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten im Vergleich zum Placeboarm um im Median 2,23 Monate (6,9 vs. 4,67 Monate). Obwohl ein Surrogatparameter, gibt das PFS doch Auskunft über die Effektivität einer Therapielinie. Dieser Unterschied ist klinisch relevant. - Die Kombination mit Aflibercept verbesserte signifikant das Überleben der Patienten im Vergleich zum Placeboarm um im Median 1,44 Monate (13,5 Monate vs. 12,06 Monate). Dieser Parameter hat die höchste Relevanz in der Beurteilung eines Arzneimittels zur Zweitlinientherapie des mKRK und war primärer Endpunkt der Studie. In das Gesamtüberleben gehen neben der Zweitlinientherapie auch Folgetherapien mit ein, was die Beurteilung der Effektivität einer in nur einer Therapielinie eingesetzten Substanz erschwert. 60% der Patienten in beiden Studienarmen erhielten mindestens eine weitere Therapielinie. Dieser Anteil entspricht Daten aus anderen, in Deutschland durchgeführten Phase III-Studien zum kolorektalen Karzinom (6). Ein Crossover der Afliberceptherapie fand in der VELOUR-Studie nicht statt. Dies und der gleiche Prozentsatz an Folgetherapien in beiden Armen spricht gegen Verzerrung durch Folgetherapien für den Endpunkt Gesamt-Überlebenszeit. Trotz der weiteren Therapielinien erzielte die Kombination mit Aflibercept	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten (HR 0.817). Dieser Überlebensvorteil wird als klinisch relevant eingeschätzt.	
Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4 Im experimentellen (Aflibercept-)Arm traten mehr Grad 3/4 Nebenwirkungen auf: 83,5% versus 62,5%. Dies betraf v.a. substanzspezifische Nebenwirkungen von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen (jeweils Aflibercept vs. Placebo) wie • Bluthochdruck (Grad 3: 19,1% vs. 1,5%; Grad 4: 0,2% vs. 0%) • Blutungen (2,9% vs. 1,7%) • Proteinurie (7,9% vs, 1,2%) • arterielle thromboembolische Ereignisse (1,8% vs. 0,5%) und • venöse thromboembolische Ereignisse (7,9% vs. 6,3%). Interessanterweise traten schwerwiegende Komplikationen wie Fisteln und Perforationen in beiden Armen gleichermaßen in weniger als 2% der Fälle auf. Aflibercept scheint auch einige Chemotherapie-assoziierte Grad 3/4 Nebenwirkungen zu verstärken (Aflibercept vs. Placebo): • Diarrhoe (19,3% vs. 7,8%) • Asthenie (16,9% vs. 10,6%) • Mukositis (13,7% vs. 5%) • Infektionen (12,3% s. 6,9%)	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• palmoplantare Erythrodysästhesie (2,8% vs. 0,5%) • Neutropenie (36,% vs. 29,5%) • Thrombopenie (3,3% vs. 1,7%). Daraus resultierte, dass im Aflibercept-Arm 26,8% der Patienten die Studientherapie dauerhaft beendeten, im Placebo-Arm nur 12,1%, v.a. wegen Asthenie, Infektionen, Diarrhoe und Bluthochdruck. Die Behandlungsdauer der Patienten im Aflibercept-Arm war dennoch geringfügig länger als im Placebo-Arm (8 vs. 9 Zyklen), da im Placebo-Arm häufiger ein Progress der Erkrankung eintrat. Anmerkungen: Das Spektrum umfasst Nebenwirkungen, die im Rahmen des onkologischen Managements und der Überwachung dieser Patienten bei der Therapie mit Arzneimitteln der jeweiligen Substanzklasse (Chemotherapie und Angiogenesehemmer) relevant, aber erwartet sind. Unerwartete, ‚neue' Nebenwirkungen oder eine unerwartete Häufung traten in der Kombination von Chemotherapie und Aflibercept in der Studie nicht auf. Die thromboembolischen Ereignisse waren selten, Perforationen und Fisteln traten im Aflibercept-Arm nicht gehäuft auf. Die häufigen Substanz-spezifischen Nebenwirkungen Hypertonie und Proteinurie verlaufen meist asymptomatisch oder sind im Fall der Hypertonie meist relativ einfach behandelbar. Auch die häufiger auftretende Diarrhoe ist durch entsprechende Maßnahmen in der Regel gut beherrschbar. Eine Lebensqualitätsanalyse wird in der Studie nicht berichtet. Es wäre allerdings nicht adäquat, aus einer Zunahme an Grad 3/4 Nebenwir-	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kungen auf eine Verschlechterung der Lebensqualität zu schließen, Eine gerade publizierte Studie zum metastasierten Pankreaskarzinom zeigte für eine neue Chemotherapiekombination (FOLFIRINOX-Protokoll) eine verbesserte Effektivität bei erheblicher Zunahme der Grad 3/4 Toxizität. Dennoch korrelierte der Einsatz des FOLFIRINOX-Protokolls mit einer Verbesserung der Lebensqualität (7,8). Vorgeschlagene Änderung:	
Zusammenfassung Aflibercept in Kombination mit 5-FU, Leucovorin und Irinotecan ist die erste Arzneimittelkombination in der Zweitlinientherapie des metastasierten KRK, für die nach einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen und Oxaliplatin eine Verlängerung der Überlebenszeit in einer Phase III-Studie nachgewiesen wurde. Der Überlebensvorteil durch Aflibercept wird als klinisch relevant eingestuft. Auch weitere Parameter wie Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben wurden signifikant verbessert. Die Intensivierung der Therapie durch Hinzunahme von Aflibercept führte zu einer Zunahme an Grad 3/4 Nebenwirkungen, sowohl im Bereich der klassenspezifischen Nebenwirkungen als auch hinsichtlich einer Verstärkung der Nebenwirkungen der Chemotherapie. Insbesondere die in größerer Frequenz aufgetretenen Nebenwirkungen sind aber in der Regel gut beherrschbar und reversibel. Daten zur Lebensqualität der Patienten in den beiden Therapiearmen der Studie liegen nicht vor.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, Seite 9, 10 und 23,24	Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines Zusatznutzens nach Kategorie I, erheblicher Zusatznutzen, beantragt. Das IQWIG hat im Auftrag des GBA eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs auf Grundlage der VELOUR Studie durchgeführt. Die Einschätzung des IQWiG ist, dass auf der Seite der positiven Effekte für beide Altersstrata (> und < 65 Jahre) ein Zusatznutzen der Kategorie 2, beträchtlicher Zusatznutzen, besteht. Diesem Votum können wir uns anschließen, obgleich durch die in allen Kategorien bestehenden signifikanten Vorteile der Addition von Aflibercept zur Standardchemotherapie mit FOLFIRI (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen) auch eine Eingruppierung in „beträchtlich bis erheblich“ gerechtfertigt wäre. Auf der Seite der negativen Effekte wird für beide Altersstrata in der Kategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen (Endpunkt Abbruch wegen UEs) nach Auffassung des IQWIG ein Schaden vom Ausmaß der Kategorie 1, „erheblich“ erreicht. Dies wird v.a. mit der statistischen Signifikanz der höheren Rate an UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4 im experimentellen Arm der Studie begründet (RR = 1,34, p<0,001) und den häufigeren Therapieabbrüchen auf Grund von UEs (RR = 2,22).	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Einschätzung des Schweregrads der Nebenwirkungen ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Aus unserer Sicht ist es relevant, um welche Nebenwirkungen es sich handelt. Die häufigsten klassenspezifischen und Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, die durch Aflibercept ausgelöst/verstärkt wurden, sind Hypertonie, Proteinurie, Mukositis/Diarrhoe und Hämatotoxizität. In der Mehrzahl der Fälle sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar und reversibel und rechtfertigen das als „erheblich“ eingestufte Schadenspotenzial - aus Sicht des behandelnden Klinikers - nicht. Die relevanten thromboembolischen Ereignisse waren im Afliberceptarm häufiger, aber insgesamt vergleichsweise selten (arterielle Thromboembolien) bzw. die Unterschiede zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm waren gering (venöse thromboembolische Ereignisse). Bei der Bewertung des Umfangs der UEs ist u.E. auch zu berücksichtigen, dass trotz der häufigeren Therapieabbrüche im Afliberceptarm die Therapiedauer in diesem Arm im Median länger war als im Vergleichsarm (9 Zyklen vs. 8 Zyklen). Im Vergleichsarm erlebten Patienten früher einen Progress ihrer Erkrankung (Progress der Erkrankung als bestes Therapieansprechen bei 21,5% der Patienten im Kontrollarm und 10,4% der Patienten im experimentellen Arm). Damit wurden Patienten im experimentellen Arm auch länger der Chemotherapie exponiert, was zu einem Teil die höhere Toxizität mit bedingt.	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten <65 Jahren erlebten zwar mehr schwerwiegende Ereignisse, wenn sie Aflibercept einnahmen (RR 1,27), aber weniger als Patienten >65 Jahre (RR 1,88). Warum dieser Unterschied nach Auffassung des IQWIG zu vernachlässigen ist, wird in der Stellungnahme des IQWIG nicht begründet. Die VELOUR Studie legt leider keine Lebensqualitätsanalyse vor. Der vielleicht naheliegende Schluss, dass eine höhere Nebenwirkungsrate eine schlechtere Lebensqualität bedingt, ist nicht zwingend, da wir aus Studien wissen, dass sogar deutlich toxischere Therapieregime eine Verbesserung der Lebensqualität bedingen können (siehe Allgemeine Anmerkungen, Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4).	
	Zusammenfassend können wir aus klinischer Sicht die Einschätzung des IQWIG, von der höchsten Kategorie der Toxizität auszugehen und damit den Zusatznutzen von Aflibercept von „beträchtlich“ auf „gering“ abzuwerten nicht nachvollziehen. Wir schlagen eine Gesamtbewertung des Zusatznutzens der Substanz mit „beträchtlich“- Kategorie 2- vor.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
2. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 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 Apr 20;25(12):1539-44.
3. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 30:3499-3506, 2012.
4. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects.Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Aug 20;99(17):11393-8.
5. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, Cooper W, Chevalier P, Sternas L, Buzenet G, Koehler E, Sosman JA, Schwartz LH, Gultekin DH, Koutcher JA, Donnelly EF, Andal R, Dancy I, Spriggs DR, Tew WP. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors.J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):207-14.
6. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1. Epub 2012 Nov 16.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.N Engl J Med. 2011;364:1817-25.
8. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol. 2013; 31:23-9