

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Zaltrap[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	73
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	105
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tagestherapiekosten pro Zyklus je Therapieregime	16
Tabelle 3-2: Übersicht Prüfung der Kriterien nach § 6 Abs. 3 VerfO für Leitlinienempfehlungen für Patienten mit mCRC, das nach oder unter einem Oxaliplatin- haltigen Regime fortgeschritten ist	16
Tabelle 3-3: Detaillierte Liste der Leitliniendatenbanken und Leitlinienanbieter	17
Tabelle 3-4: Suchstrategie der Leitlinienrecherche in MEDLINE.....	19
Tabelle 3-5: Ein- und Ausschlusskriterien	20
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche.....	21
Tabelle 3-7: Klassifikation maligner Tumoren:	26
Tabelle 3-8: Stadien des Kolorektalkarzinoms anhand der TNM-Klassifikation.....	27
Tabelle 3-9: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Darmkrebs (ICD-10 C18-21).....	31
Tabelle 3-10: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Kolorektalkarzinom	31
Tabelle 3-11: Epidemiologische Maßzahlen für Darmkrebs (ICD-10 C18-C21) in Deutschland	36
Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20) an Patienten mit Darmkrebs (C18-21)	37
Tabelle 3-13: Schätzung der Epidemiologie für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nach erfolgter Behandlung mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie.....	40
Tabelle 3-14: Kantar Health Studie.....	41
Tabelle 3-15: Oncology Analyzer [®] Studie.....	42
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-17: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10 C18-21)	43
Tabelle 3-18: Geschätzte epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10 C18-21) ..	43
Tabelle 3-19: Epidemiologische Entwicklung der neudiagnostizierten mCRC-Patienten	45
Tabelle 3-20: Entwicklung der CRC-Prävalenz in Deutschland von 2010-2020	45
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-23: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche	48
Tabelle 3-24: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche	49
Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56

Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-29: Durchschnittsverbrauch pro Patient und Zyklus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-31: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Aflibercept.....	60
Tabelle 3-32: Berechnung der Therapiekosten pro Zyklus	61
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-35: Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen	65
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	67
Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	68
Tabelle 3-38: Nebenwirkungen, beobachtet bei Patienten, die mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime in der mCRC-Studie behandelt wurden	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Komorbiditäten in 1.808 mCRC-Patienten in der Zweitlinientherapie	29
Abbildung 2: Gesamtüberleben (in Monaten) – Kaplan-Meier-Kurven nach Behandlungsgruppe (Intention to treat (ITT)-Population)	33
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten für Darmkrebs je 100.000 Einwohner nach Geschlecht ICD-C18-21, Deutschland 2007-2008	35
Abbildung 4: Geschätzte Anzahl an CRC Neuerkrankungen pro Jahr (2010, 2020, 2030), GLOBOCAN Data	44
Abbildung 5: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche – Suche nach Publikationen zur Epidemiologie des metastasierten Kolorektalkarzinoms	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ACS	American Cancer Society
ADA	Anti-drug antibody
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
CCS	Canadian Cancer Society
CRC	Kolorektalkarzinom (colorectal cancer)
DDD	Defined Daily Dose
DEHP	Diethylhexylphthalat
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESCI	European Society of Cancer Immunology and Immunotherapy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESNM	European Society of Gastroenterology and Motility
EU	Europäische Union
FOLFIRI	FOLinsäure + 5-Fluorouracil + IRInotecan
FOLFOX	FOLinsäure + 5-Fluorouracil + OXaliplatin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GFGB	Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern
GGHBB	Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie in Berlin und Brandenburg
GG N-W	Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen
GI	Gastrointestinal
G-I-N	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFK	Infusionskonzentrat
ILO	Injektionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

IU	International Unit
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog
mCRC	Metastasiertes Kolorektalkarzinom (metastatic colorectal cancer)
MGFG	Mitteldeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Terminology Criteria
NDGG	Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PIGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVC	Polyvinylchlorid
PVDF	Polyvinylidenfluorid
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SW-Gastro	Südwestdeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
TOTM	Tri-Octyl-Trimellitat
TVT	Tiefe Venenthrombose
UPCR	Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin (urine protein-to-creatinine ratio)

VEGF	Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan“ [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Beratungsantrag wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Vorschlag für eine Vergleichstherapie übermittelt. In dem beiliegenden Positionspapier zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie gelangte Sanofi-Aventis nach evidenzbasierter Auswertung umfangreicher Daten möglicher Vergleichstherapien und Empfehlungen deutscher, europäischer sowie internationaler Leitlinien und unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 6, 5. Kapitel der Verfahrensordnungsordnung (VerfO) des G-BA, zu der Überzeugung, dass FOLFIRI die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Aflibercept ist [2].

Am 18.06.2012 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Vorgangsnummer 2012-B-019 statt. Über dieses Gespräch wurde ein Protokoll erstellt [1]. In diesem Beratungsgespräch wurde Sanofi-Aventis die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie zu Aflibercept mitgeteilt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.“ Das Vorliegen der Ergebnisse der Studie ML 1847 zu Bevacizumab hat keinen Einfluss auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, da durch die Studienergebnisse einer neuen, einzelnen klinischen Studie nicht zwingend von einer Änderung des allgemeinen anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse auszugehen ist [1].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Vorbereitung auf das Beratungsgespräch wurde von Sanofi-Aventis ein Positionspapier zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefertigt [2]. Der pharmazeutische Unternehmer folgte darin den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und berücksichtigte die Kriterien nach § 6 Absatz 3 der VerfO. Die Argumentation wird im Folgenden in Anlehnung an den Antrag auf Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV dargestellt.

Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie (§ 6 Abs. 3 VerfO):

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

Irinotecan als Monotherapie ist laut Fachinformation zur Behandlung des metastasierten Dickdarm-/Mastdarmkrebs in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit einem 5-Fluorouracil (5-FU) enthaltenden Regime zugelassen. Damit ist die Monotherapie mit

Irinotecan nach Therapie mit dem Oxaliplatin-haltigen Regime FOLFOX in der Erstlinientherapie zugelassen (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) [3].

Laut Fachinformation von Irinotecan ist das Regime FOLFIRI (5-FU + Folinsäure + Irinotecan) zugelassen für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms ohne vorausgegangene Chemotherapie [3]. FOLFIRI ist somit grundsätzlich für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) zugelassen und erfüllt das Kriterium der grundsätzlichen Zulassung für das Anwendungsgebiet gemäß § 6 Abs. 3 Verfo. Darüber hinaus ist FOLFIRI in Kombination mit Panitumumab ausdrücklich als Zweitlinientherapie zur Behandlung des mCRC nach Vorbehandlung mit einem 5-FU enthaltenden Regime zugelassen [4]. Daraus lässt sich eine implizite Zulassung von FOLFIRI als Zweitlinientherapie des mCRC ableiten.

Bevacizumab ist zugelassen in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. Einschränkungen hinsichtlich der Therapiesequenz werden im Zulassungstext nicht thematisiert [5].

Für Patienten mit Wildtyp-K-Ras-Gen (Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog) sind die Kombinationstherapien mit FOLFIRI und Panitumumab, mit FOLFIRI und Cetuximab, mit Irinotecan und Cetuximab sowie mit Irinotecan und Panitumumab ebenfalls für die Behandlung des mCRC nach erfolgter Therapie mit Oxaliplatin zugelassen [4, 6].

Die Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab bei Patienten mit Wildtyp-K-Ras-Gen, die keine Kombinationstherapie vertragen, ist ebenfalls für die Behandlung des mCRC nach erfolgter Therapie mit Oxaliplatin zugelassen [4, 6].

- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.*

Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Zu den oben genannten Therapiealternativen wurde durch den G-BA bislang kein patientenrelevanter Nutzen festgestellt. Der G-BA hat in seinem Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in „Anlage XI – Besondere Arzneimittel“ die monoklonalen Antikörper Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab betrachtet. Dabei wurde beschlossen die

Anlage XI der AM-RL „um besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms“ [7] zu ergänzen.

Für die Behandlung von Patienten mit Bevacizumab, die als adjuvante Therapie FOLFOX erhielten, bzw. Patienten im metastasierten Stadium, bei denen eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie versagte, lagen zum Zeitpunkt des Beschlusses des G-BA keine publizierten, randomisierten Phase-III-Studien vor. Der G-BA trifft in seinem Beschluss keine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen der Behandlung des vorbehandelten mCRC mit Bevacizumab [7].

Für die Behandlung von Patienten mit Cetuximab stellt der G-BA fest, dass die vorliegende Evidenz keinen Effekt für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigt. Daraus werden keine Rückschlüsse auf den patientenrelevanten Nutzen gezogen [7].

Für die Behandlung von Patienten mit Panitumumab stellt der G-BA ebenfalls fest, dass sich anhand der vorliegenden Evidenz keine signifikante Verbesserung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigt. Daraus werden keine Rückschlüsse auf den patientenrelevanten Nutzen gezogen [7].

Für keines der drei Präparate wird im Beschluss eine klare Aussage für oder gegen den patientenrelevanten Nutzen des jeweiligen Präparates getroffen.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Metastasiertes Kolorektalkarzinom:

Die dargestellten zugelassenen Therapieoptionen entsprechen mit Einschränkungen grundsätzlich dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gemäß den Leitlinien mit evidenzbasierten Empfehlungen.

Irinotecan und FOLFIRI stellen zugelassene und in Leitlinien empfohlene Optionen für die Behandlung des mCRC dar. Die Leitlinien von NICE, ESMO, NCCN und SIGN (nur Empfehlung für Irinotecan) geben eine direkte Empfehlung für die Therapie mit Irinotecan und FOLFIRI [8-13]. Diese Empfehlungen stimmen zudem mit der Empfehlung der deutschen S-3-Leitlinie für einen Therapiewechsel nach erfolgter Therapie mit Oxaliplatin überein [14]. Die Wirksamkeit von Irinotecan verbessert sich durch die Gabe von 5-FU und Folinsäure (FOLFIRI) nicht signifikant. Die Kombinationstherapie mit FOLFIRI zeigt jedoch ein deutlich verbessertes Nebenwirkungsprofil gegenüber Irinotecan Monotherapie [13]. Irinotecan Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

Bevacizumab besitzt eine generelle Zulassung für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Allerdings geben die betrachteten Leitlinien keine

konkrete Empfehlung für die Behandlung des mCRC nach der Gabe von Oxaliplatin. Es wurde gezeigt, dass FOLFIRI + Bevacizumab der Therapie mit FOLFIRI allein überlegen ist, jedoch bezieht sich diese Aussage ausdrücklich auf die Erstlinientherapie [15]. In der Zweitlinientherapie zeigten Studien mit Bevacizumab eine Überlegenheit von FOLFOX + Bevacizumab gegenüber FOLFOX allein [16]. Wie bereits dargestellt, wird auch für die Subgruppe mit Wildtyp-K-Ras-Gen FOLFIRI + Bevacizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

Als Konsequenz empfehlen die NCCN-Leitlinien und die ESMO-Leitlinie Bevacizumab in Kombination mit FOLFIRI lediglich in der Erstlinientherapie, nicht aber in der Zweitlinientherapie [8, 9, 13]. Auch die weiteren empfohlenen Kombinationen mit Bevacizumab (FOLFOX, Capecitabin + Oxaliplatin, 5-FU + Folinsäure, Capecitabin) beschränken sich auf die Erstlinientherapie [8, 9]. In der Zweitlinientherapie empfiehlt die ESMO-Leitlinie Bevacizumab nur in Kombination mit FOLFOX [13]. Allerdings wird in allen Leitlinien nach einer Oxaliplatin-basierten Erstlinientherapie einheitlich der Wechsel zu FOLFIRI in der Zweitlinientherapie empfohlen. Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie kommt demnach nur eine Irinotecan-haltige Folgetherapie in Frage, die als solche nicht in Kombination mit Bevacizumab in der Zweitlinientherapie empfohlen wird. Bevacizumab wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinienbehandlung des mCRC betrachtet.

Diese Schlussfolgerung wird durch verschiedene NICE Technology Appraisals bestärkt:

- TA 212: Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX oder Oxaliplatin und Capecitabin wird nicht für die Behandlung von Patienten mit mCRC empfohlen [17].
- TA 118: Bevacizumab wird in Kombination mit FOLFIRI oder 5-FU und Folinsäure nicht für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit mCRC empfohlen [18].
- TA 242: Bevacizumab in Kombination mit einer nicht Oxaliplatin-basierten Chemotherapie wird nicht für die Behandlung von Patienten mit mCRC empfohlen, deren Erkrankung nach der Erstlinientherapie fortschreitet [19].

Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Wildtyp-K-Ras-Gen:

Die Empfehlungen der betrachteten Leitlinien, die Therapien mit Cetuximab und Panitumumab umfassen, beschränken sich auf Patienten mit Tumoren, die ein Wildtyp-K-Ras-Gen exprimieren [8, 9, 13, 14].

Die Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab bei Patienten, die keine Kombinationstherapie vertragen, wird in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) mit Evidenzlevel II und Empfehlungsgrad B angegeben. Die Therapie mit Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI oder Irinotecan wird hingegen mit Evidenzlevel II und Empfehlungsgrad A angegeben [8, 9]. Zudem empfiehlt die ESMO-Leitlinie die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan der Monotherapie mit Cetuximab vorzuziehen [13]. Die Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab wird daher aufgrund des niedrigeren Empfehlungsgrades sowie der Empfehlung der ESMO-Leitlinie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie des mCRC kommen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis somit in Frage:

- FOLFIRI und

nur für Patienten mit Wildtyp-K-Ras-Gen:

- FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab sowie
- Irinotecan in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab.

Die Argumentation zum Stand der medizinischen Evidenz beruht auf den identifizierten Leitlinien bei der im März 2012 durchgeführten Leitlinienrecherche. Seitdem wurde eine aktualisierte Version der ESMO-Leitlinie veröffentlicht [20]. Auch die NCCN-Leitlinien befinden sich in einem Review-Prozess und werden der aktuellen Studienlage angepasst. Bei der Anfertigung des Positionspapiers zur Vorbereitung auf das Beratungsgespräch und bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wurden diese aktualisierten Versionen noch nicht berücksichtigt.

5. *Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.*

Die vorliegenden Alternativen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegen keinem Festbetrag. Lediglich zwei Komponenten des FOLFOX bzw. FOLFIRI-Regimes – 5-FU und Folinsäure – unterliegen Festbeträgen. Daher ist die Wahl der wirtschaftlicheren Therapie auf Basis des Festbetrags bei den vorliegenden Alternativen nicht möglich. Infolgedessen wird auf den Vergleich der Tagestherapiekosten für Medikamente ausgewichen.

Dabei zeigen sich deutlich niedrigere Tagestherapiekosten für FOLFIRI im Vergleich zur Kombination von FOLFIRI mit Cetuximab oder Panitumumab sowie Irinotecan in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab (siehe Tabelle 3-1). Die Durchführung der Berechnungen für FOLFIRI wird im Abschnitt 3.3 beschrieben. Alle weiteren Berechnungen wurden analog durchgeführt. FOLFIRI erfüllt damit am ehesten das Wirtschaftlichkeitskriterium nach § 6 Absatz 3 Verfo und kommt daher als primäre zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Die Berechnung der Tagestherapiekosten in der Tabelle 3-1 erfolgte für die Herstellung des Positionspapiers im April 2012. Aufgrund von Preisanpassungen der Festbeträge und Änderungen der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) in 2013 kommt es zu Abweichungen zu den in Abschnitt 3.3 dargestellten Therapiekosten für FOLFIRI.

Tabelle 3-1: Tagestherapiekosten pro Zyklus je Therapieregime

Therapieoption	Tagestherapiekosten Männer/Frauen
FOLFIRI (2-wöchiger Zyklus)	88,28 €/79,21 €
Irinotecan + Cetuximab (1-wöchiger Zyklus)	236,88 €/227,80 €
Irinotecan + Panitumumab (2-wöchiger Zyklus)	253,44 €/244,37 €
FOLFIRI + Cetuximab (1-wöchiger Zyklus)	263,47 €/254,40 €
FOLFIRI + Panitumumab (2-wöchiger Zyklus)	280,03 €/270,96 €

FOLFIRI = 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan

Die Prüfung der Therapieoptionen anhand der Kriterien nach § 6 Abs. 3 Verfo ist in der Tabelle 3-2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-2: Übersicht Prüfung der Kriterien nach § 6 Abs. 3 Verfo für Leitlinienempfehlungen für Patienten mit mCRC, das nach oder unter einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist

Leitlinienempfehlungen nach der Gabe von Oxaliplatin in der Erstlinientherapie	Zulassung für das Anwendungsgebiet	Nicht-medikamentöse Behandlung	Patientenrelevanter Nutzen durch G-BA festgestellt	Anerkannter Stand der Wissenschaft	Wirtschaftlichkeitskriterium Männer/Frauen (Tagestherapiekosten)
FOLFIRI	Trifft zu	Kommt nicht in Betracht	Keine Angabe	Leitlinienempfehlung [II, A]	88,28 €/79,21 €
Monotherapie Irinotecan	Trifft zu			Schlechteres Nebenwirkungsprofil als FOLFIRI	
Bevacizumab + 5-FU	Trifft zu			Keine Empfehlung	
Potentielle Subgruppe: Patienten mit Wildtyp-K-Ras-Gen					
FOLFIRI + Cetuximab	Trifft zu	Kommt nicht in Betracht	Keine Angabe	Leitlinienempfehlung [II, A]	263,47 €/254,40 €
FOLFIRI + Panitumumab	Trifft zu				280,03 €/270,96 €
Irinotecan + Cetuximab	Trifft zu				236,88 €/227,80 €
Irinotecan + Panitumumab	Trifft zu				253,44 €/244,37 €

Nach Einschätzung von Sanofi-Aventis und in Zusammenschau der Kriterien gemäß § 6 Abs. 3 Verfo zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt sich FOLFIRI als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit metastasiertem kolorektalem

Karzinom dar, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Der G-BA bestätigte diese Einschätzung im Beratungsgespräch am 18.06.2012.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung wurde zur Vorbereitung des Antrags auf Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA durchgeführt. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung wurden dem G-BA mit dem Antrag übermittelt [2].

Zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in diesem Rahmen eine orientierende Recherche nach Leitlinien zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms (CRC) durchgeführt.

Die Recherche erfolgte über Leitliniendatenbanken, fachübergreifende Leitlinienanbieter, fachspezifische nationale Leitlinienanbieter und fachspezifische internationale Leitlinienanbieter. Zusätzlich wurde eine bibliographische Recherche in MEDLINE nach Leitlinien durchgeführt (Detaillierte Liste der konsultierten Leitliniendatenbanken und Leitlinienanbieter siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Detaillierte Liste der Leitliniendatenbanken und Leitlinienanbieter

1. Leitliniendatenbanken	URL
Guidelines International Network (G-I-N)	www.g-i-n.net/
National Guideline Clearinghouse (NGC)	www.guideline.gov/
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	www.leitlinien.de/
Trip Database	www.tripdatabase.com/
2. Fachübergreifende Leitlinienanbieter	URL
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf.de/
Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	www.versorgungsleitlinien.de/
Bundesärztekammer (BÄK)	www.bundesaerztekammer.de/
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de/
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	www.iqwig.de/
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	www.g-ba.de/

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	www.nice.org.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk
National Institutes of Health (USA) (NIH)	www.nih.gov/
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	www.nzgg.org.nz/
World Health Organization (WHO)	www.who.int/
3. Fachspezifische nationale Leitlinienanbieter	URL
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	www.dgvs.de/
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	www.dgim.de/
Deutsche Krebsgesellschaft	www.krebsgesellschaft.de/
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	www.dgho.de/gesellschaft
Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern (GFGB)	www.gfgb.org/
Mitteldeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (MGFG)	www.mgfg.de/
Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (NDGG)	www.ndgg.de/
Südwestdeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (SW-Gastro)	www.sw-gastro.de/
Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen (GG N-W)	www.gastronrw.de/
Gesellschaft für Gastroenterologie und. Hepatologie in Berlin und Brandenburg (GGHBB)	www.ghbb.de/
4. Fachspezifische internationale Leitlinienanbieter	URL
European Society of Gastroenterology and Motility (ESNM)	www.esnm.eu/
European Society for Medical Oncology (ESMO)	www.esmo.org/
European Society of Cancer Immunology and Immunotherapy (ESCI)	www.escii.org/
American Cancer Society (ACS)	www.cancer.org/
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	www.asco.org/
Canadian Cancer Society (CCS)	www.cancer.ca/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	www.nccn.org/
5. Bibliographische Recherche nach Leitlinien	URL
MEDLINE	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Die in Tabelle 3-3 aufgeführten Leitliniendatenbanken und Leitlinienanbieter wurden anhand der Suchfunktion der jeweiligen Internetseite mit Hilfe von Schlagwörtern nach Leitlinien

zum CRC durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Recherschritt unter Verwendung der folgenden Suchworte: *Kolorektales Karzinom, rektales Karzinom, kolorektal, rektal, kolorektale Neoplasien, Darmkrebs, colon cancer, rectum cancer, colorectal, rectal, colon* oder *colorectal neoplasms*. Auf Seiten, die keine Suchfunktion bereithalten, wurde im Rahmen einer Handsuche die gesamte Liste veröffentlichter Leitlinien durchgesehen. Zusätzlich wurden diese Seiten, wenn technisch möglich, mit Hilfe einer externen Suchmaschine (Google) nach den genannten Schlagworten durchsucht.

Die bibliographische Recherche in MEDLINE wurde am 08. März 2012 über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt. Dabei wurde die in Tabelle 3-4 dargestellte Recherchestrategie umgesetzt.

Tabelle 3-4: Suchstrategie der Leitlinienrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.03.2012	
Zeitsegment	1980 to February week 5 2012	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Colorectal Neoplasms/	45354
2	Colonic Neoplasms/	54329
3	Rectal Neoplasms/	31000
4	Guideline/ or Practice Guideline/	21935
5	(guideline* or recommendation* or consensus or standard* or position paper or clinical pathway* or clinical protocol* or good clinical practice).ti.	123354
6	1 or 2 or 3	118634
7	4 and 6	242
8	7 and 2007:2012.(sa_year).	69

Die Recherche in den Leitliniendatenbanken und auf den Seiten der einzelnen Leitlinienanbieter wurde zwischen dem 05. und 08. März 2012 durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 550 potentiell relevante Leitlinien gefunden. Im Rahmen des Screenings der Titel und Abstracts und der Prüfung auf Duplikate wurden 475 Dokumente ausgeschlossen. Die verbleibenden 75 Treffer wurden im Volltext betrachtet. Die Recherche in MEDLINE identifizierte 69 Treffer, davon wurden nach dem Ausschluss von Duplikaten und dem Titel- und Abstractscreening noch 13 Volltexte gesichtet.

Bei der Recherche wurden Therapieleitlinien berücksichtigt, die evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms geben. Es wurden ausschließlich Texte in deutscher oder englischer Sprache betrachtet, die seit 2007 erschienen sind. Zudem

wurden zur Sicherstellung der Anwendbarkeit der Empfehlungen auf Deutschland nur Leitlinien betrachtet, deren Empfehlungen sich auf Länder beziehen, die durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter dem Mortalitäts-Stratum A (sehr niedrige Kindersterblichkeit, niedrige Erwachsenensterblichkeit) eingeordnet sind [21]. Zusätzlich wurde gezielt nach Leitlinien gesucht, die Empfehlungen zur Zweitlinientherapie geben bzw. allgemein nach einer vorherigen Therapie mit Oxaliplatin. Texte, die ausschließlich auf Screening-, Früherkennungs- oder Präventionsverfahren gerichtet sind, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden alte Versionen von bereits aktualisierten Leitlinien. Diese Ein- und Ausschlusskriterien fasst Tabelle 3-5 zusammen.

Tabelle 3-5: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom
E2	Zweitlinientherapie
E3	Konsensus
E4	Leitlinien
E5	Evidenzbasierte Leitlinie
E6	Publikationssprache Deutsch, Englisch
E7	Publikationszeitraum 2007-2012
E8	Empfehlungen für Länder im Mortalitäts-Stratum A (WHO)
Ausschlusskriterien	
A1	Fokus auf Erstlinientherapie
A2	Screening, Früherkennung oder Prävention
A3	Diagnostik
A4	Keine Behandlungsleitlinie
A5	Anderer Publikationstyp (z. B. Evidenzreport, Review, HTA-Bericht)
A6	Frühere Publikation oder ältere Version
A7	Kein Evidenzlevel, Empfehlungsgrad angegeben

Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Treffer der Leitlinienrecherche in Summe	550
Leitliniendatenbanken	336
Fachübergreifende, nationale und internationale Leitlinienanbieter	214
Bibliographische Recherche in MEDLINE	69
Potentiell relevante Leitlinien ohne Duplikate nach Titel- und Abstractscreening (im Volltext betrachtet)	75
Eingeschlossene Publikationen nach Prüfung der Volltexte	7
Eingeschlossene Leitlinien nach Prüfung der Volltexte	6

Nach dem Screening der Volltexte wurden folgende sieben Publikationen eingeschlossen. Bei sechs dieser Publikationen handelt es sich um den Volltext der jeweiligen Leitlinie. Eine Publikation [11] enthält Ergänzungen zur Leitlinie des NICE, die über die Inhalte der Leitlinie hinausgehen.

Deutsche Leitlinien:

- Schmiegel W et al. 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) [14].

Europäische Leitlinien:

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer [10].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer: A national clinical guideline [12].
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment [13].

Internationale Leitlinien:

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Colon Cancer, Version 3.2012 [9].
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Rectal Cancer, Version 2.2012 [8].

Neben den oben genannten sechs publizierten Leitlinien wurde zusätzlich folgende Publikation als Ergänzung zur Leitlinie des NICE berücksichtigt.

- Poston GJ, Tait D, O’Connell S, Bennett A, Berendse S. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance [11].

Die NCCN- und ESMO-Leitlinien wurden nach der im März durchgeführten Leitlinienrecherche aktualisiert und liegen seit September bzw. November 2012 in neuer Version vor.

- Schmoll HJ et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making [20]
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Colon Cancer, Version 1.2013 [22].
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Rectal Cancer, Version 1.2013 [23].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-019, Aflibercept zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. 2012.
- [2] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Positionspapier zur Vorlage für ein Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2012.
- [3] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) CAMPTO[®] 20 mg/ml. 2011.
- [4] Amgen Europe B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Vectibix[®] 20 mg/ml Konzentrat. 2012.
- [5] Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin[®]. 2012.
- [6] Merck KGaA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Erbitux[®] 5 mg/ml Infusionslösung. 2012.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab. 2009.
- [8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Rectal Cancer Version 2.2012. 2012.
- [9] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Colon Cancer Version 3.2012. 2012.
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Full Guideline. NICE Clinical Guideline. 2011:1-186.
- [11] Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. BMJ. 2011 343:d6751.

- [12] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 126 • Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. 2011.
- [13] Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Esmo Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v93-7.
- [14] Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schlick A, Adler G., Fleig W, Fölsch UR, et al. 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). *Z Gastroenterol*. 2008(1-73).
- [15] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4779-86.
- [16] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1539-44.
- [17] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 212 2010.
- [18] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance 118 2007.
- [19] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy. NICE technology appraisal guidance 242 2012.
- [20] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2479-516.
- [21] World Health Organization (WHO). List of Member States by WHO Region and mortality stratum. The World Health Report [Internet]. 2002 [Zugriffsdatum: 08.08.2012]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/whr/2002/MembersETC.pdf>.
- [22] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2013. 2012.
- [23] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 4.2013. 2012.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick über die Erkrankung, Ursachen der Erkrankung und Risikofaktoren

Begriffsbestimmung

Unter dem Begriff „Kolonkarzinom“ (CRC) werden Karzinome des Kolons und des Rektums zusammengefasst. Kolonkarzinome gehören zu den häufigsten malignen Tumoren in Deutschland [1].

Die Bezeichnung CRC umfasst Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen. Darunter fallen bösartige Neubildungen des Darms, des kolorektalen Übergangs und des Rektums. In der epidemiologischen Berichterstattung wird über CRC häufig zusammen mit Analkarzinomen berichtet (ICD-10: C18-21) [2]. Das kolorektale Karzinom wird nach der ICD-10 unter bösartigen Neubildungen des Darms geführt. Die Kodierung ergibt sich aus der Lokalisation des Karzinoms: Diagnosen des Darms (C18), des kolorektalen Übergangs (C19) und des Rektums (C20) bzw. des Anus (C21) [2]. Epidemiologische Kennzahlen liegen in der Regel zusammengefasst für die Diagnosen C18-C21 vor, jedoch nicht für die einzelnen Lokalisationen. Wie bei den meisten Tumorarten, steigt ihre Häufigkeit stark mit dem Alter an; insgesamt machen Männer ca. 55% der Neuerkrankten in Deutschland aus [2].

Im Krankheitsverlauf treten häufig sekundäre bösartige Neubildungen des CRC in anderen Organen wie den umliegenden Lymphknoten, oder Fernmetastasen, z. B. in Leber oder Lunge, auf [1].

Ätiologie

Über die Ursachen der Erkrankung liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Kolonkarzinome entstehen in den häufigsten Fällen aus zunächst gutartigen gestielten Polypen bzw. Ausstülpungen der Darmschleimhaut. Diese können sich durch Entartung zu invasiven malignen Karzinomen entwickeln. Das Entartungsrisiko steigt mit dem villösen Anteil der Polypen, mit der Breite der Stielbasis und dem Grad der Dysplasie sowie generell mit der Größe der Polypen. Die Dauer der Adenom-Karzinom-Sequenz-Entwicklung von entarteten Polypen wird in der Regel auf etwa 8-15 Jahre geschätzt. In seltenen Fällen schneller entartender Karzinome mit besonderer genetischer Disposition kann sich diese Entwicklung verkürzen [3].

Neben einer genetischen Disposition können weitere endogene Risikofaktoren ausgemacht werden: fortschreitendes Alter, positive Familienanamnese, chronische Erkrankungen der Darmschleimhaut (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Zusätzlich gelten exogene Einflüsse wie ungünstige Ernährungsgewohnheiten als prädisponierende Faktoren. Negative Ernährungsfaktoren für die Entwicklung von CRC sind nach allgemeiner Auffassung [3, 4]:

- ballaststoffarme, fettreiche Ernährung
- erhöhter Verzehr von rotem bzw. eisenhaltigem Fleisch
- geringe Aufnahme von Gemüse
- regelmäßiger Alkohol- und Tabakkonsum
- Adipositas und Bewegungsmangel

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Patienten mit CRC haben kein spezifisches Symptomprofil, allerdings können die auftretenden Symptome Ausdruck verschiedenster Störungen sein. Häufig auftretende Beschwerden sind laut einer Beschreibung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) rektale Blutungen, anhaltende Änderungen der Stuhlgewohnheiten und Anämie. Im weiteren Verlauf kommen zu diesen Beschwerden Gewichtsverlust, Übelkeit, Appetitlosigkeit und abdominale Schmerzen hinzu. Zudem kann im natürlichen Krankheitsverlauf eine Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms auf andere Organe erfolgen. Typischerweise betreffen diese Metastasierungen lokoregionäre Lymphknoten und/oder die Leber, die Lunge oder das Bauchfell. Die Symptomausprägungen bei Patienten mit CRC sind zusätzlich abhängig von der Lokalisation des Tumors; besonders in frühen Krankheitsstadien liegen allerdings häufig nur wenige und schwach ausgeprägte Symptome vor. Dieser „schleichende“ Verlauf und die zahlreichen potentiellen Ursachen für die klinische Symptomatik erschweren die Früherkennung des CRC [4, 5].

Klassifikation/Anatomische und prognostische Gruppen

Für die Therapiewahl ist die Größe und Ausbreitung des Tumors von entscheidender Bedeutung. Deswegen erfolgt nach der Diagnosestellung die Klassifizierung des Tumorstadiums anhand seiner strukturellen Ausprägungen. Die Stadieneinteilung wird anhand der klinisch und gegebenenfalls histopathologisch definierten Tumorausdehnung und Lokalisation vorgenommen. Die dafür etablierte TNM-Einteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) unterteilt die Tumoren nach Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein lymphogener Metastasierung (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [6].

Tabelle 3-7: Klassifikation maligner Tumoren:

T – Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des Kolorektalkarzinoms):	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N – Regionale Lymphknoten:	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1- 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2- 3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 - 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen:	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Quelle: [6, 7]

Tabelle 3-8 fasst die TNM-Klassifikation und die darauf basierende Stadieneinteilung zusammen. Diese ergibt sich aus der Kombination der Größe des Tumors und der Ausprägungen von Lymphknoten und Fernmetastasen. Darauf basierend erfolgen die Auswahl der Therapie sowie Aussagen zur Prognose des Patienten.

In den Stadien 0-II liegen ausschließlich Primärtumoren vor. In den verschiedenen Ausprägungen von Stadium III liegen zusätzlich zum Primärtumor Metastasen der regionalen Lymphknoten in verschiedenen Schweregraden vor. Stadium IV beinhaltet zusätzliche Fernmetastasen.

Tabelle 3-8: Stadien des Kolorektalkarzinoms anhand der TNM-Klassifikation

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

T – Primärtumor; N – Regionale Lymphknoten; M – Fernmetastasen. Quelle: [7]

Charakterisierung der Zielpopulation

Aflibercept in Kombination mit einer Irinotecan-Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie ist zugelassen bei Erwachsenen mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Es handelt sich somit um schwere Fälle, generell im Stadium IV laut Tabelle 3-8.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

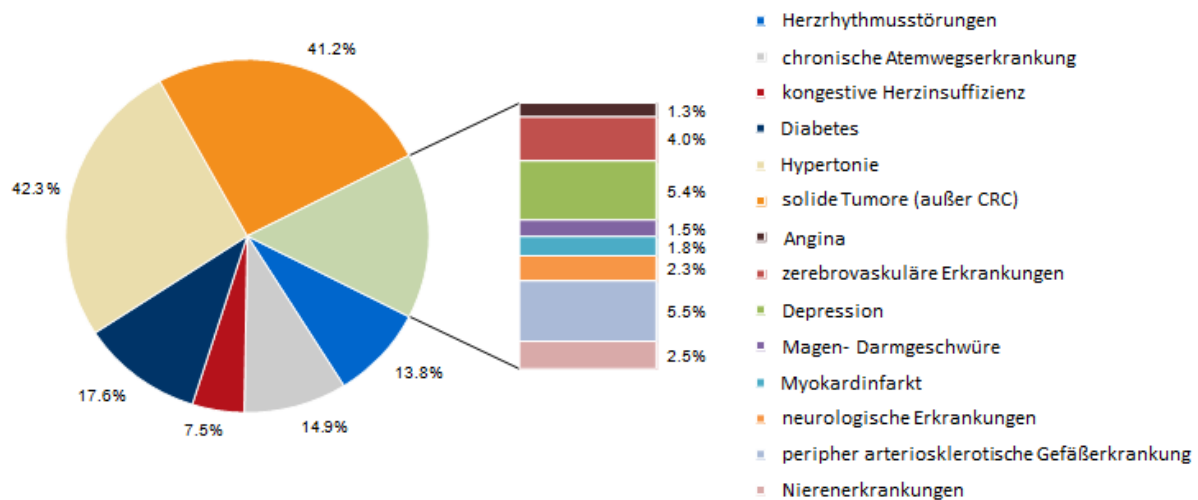
Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

CRC ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Europa [8]. Trotz weit reichender Screening-Programme werden viele kolorektale Karzinome erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt. Dies ist eine der Ursachen für die insgesamt schlechte Prognose von Patienten mit CRC, bei denen gemessen an allen Tumorlokalisationen überdurchschnittliche Mortalitätsraten und im Vergleich zu anderen Krebslokalisationen geringe 5-Jahres-Überlebensraten (siehe Abschnitt 3.2.3) verzeichnet werden.

Das mCRC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 5% weist auf eine fortgeschrittene Erkrankung mit schlechter Prognose hin.

Bei etwa 25% der Patienten werden schon bei der Diagnosestellung Metastasen vorgefunden: diese Patienten befinden sich somit bereits im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung [9]. Der häufigste Metastasierungsort ist die Leber, aber auch die Lunge, die Knochen, das Gehirn und das Peritoneum sind oft betroffen [10-12]. Die primäre Behandlung besteht, wenn möglich, in einer Resektion der Metastasen, wobei es sich vorrangig um Lebermetastasen handelt. Ein Großteil der Patienten weist jedoch bereits nicht resezierbare Metastasen auf. Bei diesen Patienten ist eine Chemotherapie häufig die einzige Behandlungsoption. Die Therapieansätze verfolgen zunächst noch eine kurative Zielsetzung, mit Krankheitsprogression können jedoch meist lediglich palliative Behandlungen durchgeführt werden.

Des Weiteren wird die Erkrankung häufig von Komorbiditäten begleitet, die die Lebensqualität der Patienten weiter einschränken. Bei 62% der neu diagnostizierten mCRC-Patienten wurden kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt (primäre Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit), 31% wiesen im Vorfeld der Diagnose Blutungen auf, 19% der Patienten hatten Diabetes, 8% eine Niereninsuffizienz und 5% litten unter Hauterkrankungen [10, 13].



Quelle: [13]

Abbildung 1: Komorbiditäten in 1.808 mCRC-Patienten in der Zweitlinientherapie

Derzeitig existierende Behandlungsmöglichkeiten und prognostische Aussagen

Die vorhandenen Therapieoptionen beim CRC umfassen grundsätzlich chirurgische Therapie, neoadjuvante und adjuvante Radio-/Chemotherapie, sowie (Kombinations-) Chemotherapien im fortgeschrittenen Stadium. Die individuelle Auswahl und Reihenfolge der anzuwendenden Therapien erfolgt in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung, der genauen Tumorlokalisation, dem Therapieziel sowie weiteren klinischen Faktoren des Patienten. Orientierung bei der Auswahl der Therapie geben Leitlinienempfehlungen. Im Folgenden liegt der Fokus aufgrund des Anwendungsgebiets von Afibercept auf der Chemotherapie.

Kurative chirurgische Therapie

Die kurative chirurgische Resektion beinhaltet eine R0-Resektion. Intraoperative Tumoröffnung bzw. R1-Resektionen verschlechtern die Prognose des Patienten erheblich und sind daher zu vermeiden [14]. Die Resektion erfolgt am tumortragenden Kolon- bzw. Rektumabschnitt inklusive einer Sicherheitszone des gesunden Gewebes sowie regionalem Lymphabflussgewebe [5]. Die Möglichkeit einer kurativen chirurgischen Resektion unter Erhaltung insbesondere der analen Kontinenz ist von der genauen Lokalisation abhängig [14].

Isolierte Metastasen der Leber, der Lunge und/oder des Peritoneums können ebenfalls reseziert werden. Die Möglichkeit einer palliativen chirurgischen Therapie besteht zwar, wird jedoch nicht empfohlen [5].

Neoadjuvante Therapie

Bei primär inoperablen Tumoren können Radio- und/oder Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse eingesetzt werden. Diese Therapie erfolgt daher in Vorbereitung einer kurativen Operation. Die neoadjuvante Therapie kann das Auftreten von Lokalrezidiven um bis zu 50% verringern und ermöglicht im Idealfall eine R0-Resektion [5]. Neoadjuvante

Strahlen(chemo)therapie wird aufgrund der besonders hohen Lokalrezidivrate insbesondere bei Rektumkarzinomen (Stadium II) durchgeführt [1].

Adjuvante Therapie

Die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie setzt eine vorangegangene R0-Resektion des Primärtumors voraus, ihre Anwendung erfolgt zur Vermeidung von Rezidiven. Eine adjuvante Chemotherapie beinhaltet häufig die Anwendung verschiedener Chemotherapieregime (z. B. FOLFOX). Die adjuvante Chemotherapie wird bei Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom im Stadium III angewendet. Für Patienten im Stadium IV ist die adjuvante Therapie keine Behandlungsoption. Auch Kombinationen von Radio- und Chemotherapie werden unter dem Begriff „adjuvante Therapie“ subsumiert [14].

Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium

Bei Patienten mit mCRC beinhaltet die Therapie vor allem Chemotherapieregime, die mehrere Wirkstoffe kombinieren, z. B. Regime mit 5-FU (bzw. Capecitabin), + Folinsäure + Oxaliplatin oder Irinotecan. Eine Polychemotherapie wird mit dem Ziel einer Überlebensverlängerung angewendet. Mit derselben Zielsetzung können seit Mitte des vergangenen Jahrzehnts auch monoklonale Antikörper in Verbindung mit diesen Kombinations-Chemotherapien eingesetzt werden. Diese zielgerichteten Therapien wirken gezielt gegen den vaskulo-endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) (Bevacizumab) oder gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) (Cetuximab, Panitumumab), zwei der Schlüsselkomponenten im Wachstum solider Tumore [15-18]. Monoklonale Antikörper gegen EGFR können jedoch nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen nachweislich keine Mutation des K-Ras-Gens (ca. 32-40% aller Erkrankten) vorliegt [5, 19].

Nach vorangegangenem Einsatz einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie gab es in der Behandlung des mCRC bislang keine Evidenz für eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten durch den kombinierten Einsatz einer zielgerichteten Therapie und einer Kombinations-Chemotherapie auf Irinotecan-Basis. Außerdem kann es bei einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie zu kumulativen Toxizitäten kommen, die ein Abbrechen der Therapie erforderlich machen, auch wenn unter Therapie kein Progress der Erkrankung auftritt. Mit Aflibercept und seiner spezifischen Wirkweise (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers) kann diesem medizinischen Bedarf an Therapieoptionen, die einen signifikanten Überlebensvorteil sichern, erstmals begegnet werden.

Prognose von Patienten mit Kolorektalkarzinom

In der Darstellung des Robert Koch-Instituts (RKI) wird über Kolorektalkarzinome zusammengefasst mit den Analkarzinomen berichtet (siehe Tabelle 3-9) [2]. Den Zeitraum von fünf Jahren nach der Diagnosestellung überlebt etwa die Hälfte dieser Patienten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 63% für Männer bzw. 62% für Frauen. Die Überlebenshäufigkeiten von Männern und Frauen unterscheiden sich demnach nicht wesentlich voneinander. Die Aussagekraft über die Prognose für Patienten mit CRC ist durch die zusammengefasste Darstellung von Kolorektal- und Analkarzinomen eingeschränkt.

Herold (2010) berichtet eine 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom abhängig vom Stadium zum Zeitpunkt der Initialdiagnose (siehe Tabelle 3-10) [5]. Dabei zeigt sich, dass sich die Überlebensprognose mit fortschreitendem Stadium stark verschlechtert (von 95% im Stadium I auf nur noch 5% im Stadium IV) [5]. Die Prognosen von Patienten mit Kolonkarzinom sind in Stadium II und Stadium III um fünf bzw. zehn Prozent schlechter als für Patienten mit Rektumkarzinom.

Tabelle 3-9: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Darmkrebs (ICD-10 C18-21)

	Männer	Frauen
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008)	52 (40-54)	52 (43-56)
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008)	63 (49-64)	62 (52-65)
Absolute Überlebensrate: Anteil von Patienten, die nach 5 Jahren noch leben		
Relative Überlebensrate: Überleben von Erkrankten in Relation zum Überleben der allgemeinen Bevölkerung		

Quelle: [2]

Tabelle 3-10: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Kolorektalkarzinom

Prognose	Rektumkarzinom	Kolonkarzinom
Stadium I	bis 95%	bis 95%
Stadium II	bis 85%	bis 90%
Stadium III	bis 55%	bis 65%
Stadium IV	bis 5%	bis 5%

Quelle: [5]

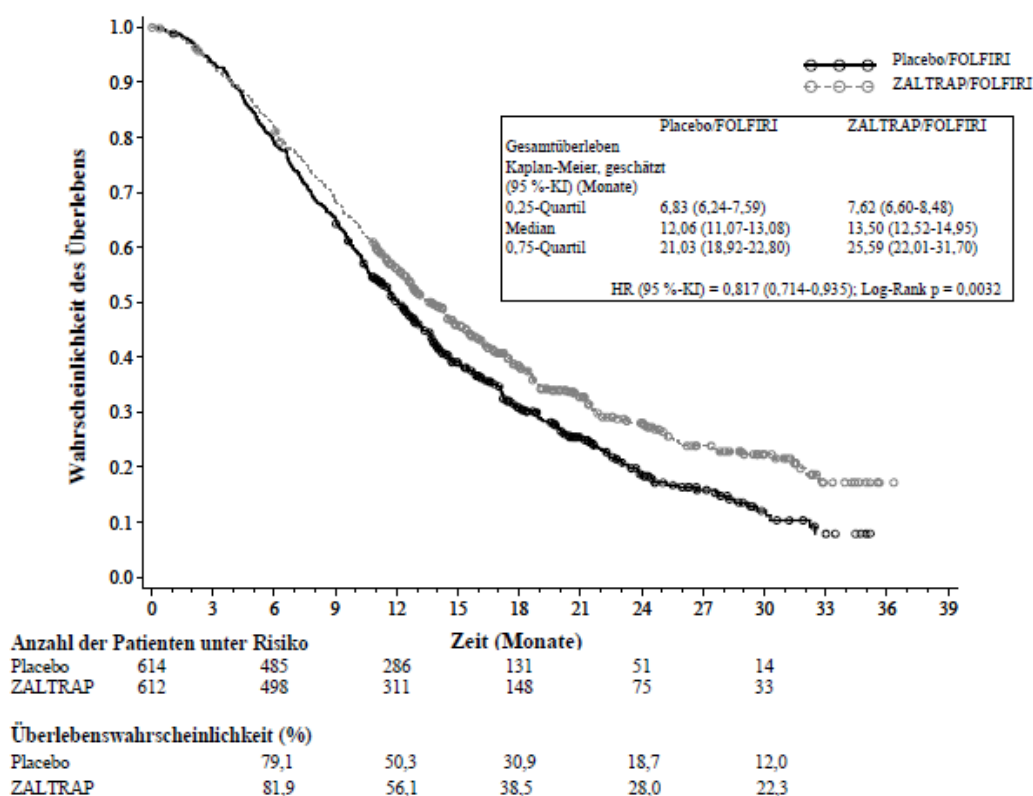
Einsatz von Aflibercept

Mehr als 50% der Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie mit einer Standard-Chemotherapie mit oder ohne zielgerichteter Therapie fortgeschritten ist, wechseln in die Zweitlinien- oder Drittlinientherapie [20, 21]. Für Patienten in der Zweitlinientherapie mit einer Überlebenszeit von ungefähr 12 Monaten ist der Mangel an wirksamen Therapien besonders kritisch [22]. Bislang konnte kein zielgerichteter Wirkstoff in Kombination mit einer Chemotherapie auf Irinotecan-Basis einen zusätzlichen Überlebensvorteil in der Zweitlinientherapie nach Oxaliplatin-Vorbehandlung zeigen. Somit besteht ein erheblicher bisher ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben signifikant verlängern.

Aflibercept ist ein neuartiges rekombinantes humanes Fusionsprotein, welches gezielt entwickelt wurde, um als hochspezifischer löslicher Scheinrezeptor (decoy receptor) eine pharmakologische Blockade des VEGF-Signalweges zu bewirken (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Es bindet gezielt und mit gesteigerter Affinität an VEGF-A, im Unterschied zu anderen in der Krebstherapie eingesetzten Angiogenesehemmern, jedoch auch an VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF), welche beide ebenfalls eine Rolle bei der pathologischen Neovaskularisierung spielen. In vivo konnte Aflibercept

konsequenterweise seine wachstumshemmende Wirkung bei Tests gegen ein weites Spektrum menschlicher Tumore im Maus-Xenograft-Modell unter Beweis stellen [23].

Aflibercept wurde in Kombination mit FOLFIRI in einer internationalen randomisierten, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie (EFC10262/VELOUR) bei Patienten mit mCRC untersucht, die zuvor mit einem Oxaliplatin-haltigen Therapieregime behandelt worden waren [24]. Insgesamt 1.226 Patienten wurden in dieser Studie randomisiert, 612 in den Behandlungsarm (FOLFIRI+Aflibercept) und 614 in den Kontrollarm (FOLFIRI+Placebo). Primärer Studienendpunkt war die Erhebung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). Die Studie konnte hier einen signifikanten Vorteil zugunsten der Patienten des Aflibercept-Behandlungsarms zeigen: Das beobachtete mediane OS im Placebo-Arm lag bei 12,06 Monaten (95%-KI: [11,07;13,08]), verglichen mit 13,50 Monaten (95%-KI: [12,52;14,95]) im Aflibercept-Arm [24-26]. Ein frühe und anhaltende Separierung der Überlebenskurven im Kaplan-Meier-Diagramm deutet auf einen anhaltenden Effekt hin (Abbildung 2). Zur Unterstützung dieser Ergebnisse wurde zusätzlich die mittlere Überlebenszeit berechnet [27]. In einem Modell mit log-logistischer Verteilung ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 22,8 Monaten in der FOLFIRI+Aflibercept-Gruppe gegenüber 18,1 Monaten in der FOLFIRI+Placebo-Gruppe, was einer Differenz von 4,7 Monaten (95%-KI: [2,1;6,1]) zugunsten von Aflibercept entspricht. In einem zweiten Modell mit der Behandlung als Kovariable betrug die Differenz 2,5 Monate zugunsten von Aflibercept mit 21,5 Monaten in der FOLFIRI+Aflibercept-Gruppe und 19,0 Monaten in der FOLFIRI+Placebo-Gruppe. Sensitivitätsanalysen mit einer Weibull-Verteilung bestätigten diese Ergebnisse [27, 28] (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Insgesamt wurde nachgewiesen, dass die Kombination von Aflibercept mit FOLFIRI das Gesamtüberleben der Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, im Vergleich zum Einsatz von FOLFIRI alleine signifikant verlängert und somit eine neue therapeutische Option bietet. Die durch die Behandlung verursachten unerwünschten Arzneimittelwirkungen erwiesen sich durchweg als unter geschulter ärztlicher Kontrolle gut beherrschbar.



Quelle: [29]

Abbildung 2: Gesamtüberleben (in Monaten) – Kaplan-Meier-Kurven nach Behandlungsgruppe (Intention to treat (ITT)-Population)

Die beobachtete Verbesserung des Gesamtüberlebens hat eine besonders große Bedeutung für die Zielpopulation von Aflibercept, da die Patienten in diesem späten Krankheitsstadium eine schlechte Prognose mit begrenzter Lebenserwartung haben und ihnen nach dem derzeitigen Stand der Medizin bislang nur noch eingeschränkt andere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, welche zudem hinsichtlich einer Verlängerung des Überlebens weitestgehend wirkungslos sind und die zudem auch noch eine unter Umständen belastende Umstellungsphase erforderlich machen können. Aflibercept ist die erste zielgerichtete Therapie, die sich bei der Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, in Kombination mit FOLFIRI in einer großen randomisierten placebokontrollierten Studie als wirksam im Sinne eines Überlebensvorteils erwiesen hat. Die aktuelle ESMO-Leitlinie sieht die Kombinations-Chemotherapie FOLFIRI+Aflibercept deshalb in der Zweitlinientherapie in den Endpunkten Ansprechrate, progressionsfreies Überleben (PFS) und OS in Vergleich zu FOLFIRI als überlegen an [30].

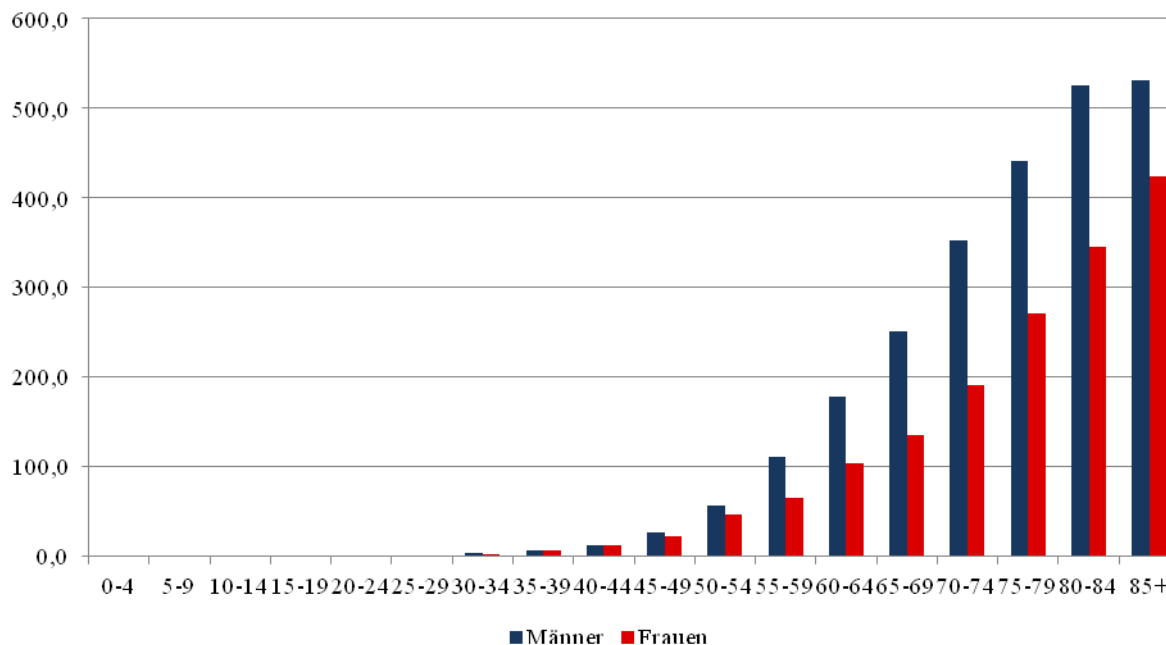
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Epidemiologische Kennzahlen von Darmkrebs in Deutschland

In Deutschland betrifft etwa jede siebte Krebserkrankung den Darm. Die Berichterstattung zur Epidemiologie von Darmkrebs fasst dabei die ICD-10 Diagnosen C18-C21 zusammen, d. h. es werden bösartige Neubildungen des Kolons (C18), am Rektosigmoid (kolorektaler Übergang) (C19), des Rektums (C20), des Anus und des Analkanals (C21) zusammengefasst. Dadurch sind in den berichteten Daten auch die nicht zur eigentlichen Indikation von Aflibercept gehörende Analkarzinome (C21) enthalten [2, 31].

Wie vom IQWiG empfohlen, wird auf Daten regionaler epidemiologischer Krebsregister bzw. deren Aggregation auf Bundesebene durch das RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zurückgegriffen [32]. Mit 35.350 Neuerkrankungen bei Männern und 30.040 bei Frauen in Deutschland stellte Darmkrebs im Jahr 2008 für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebsart nach dem Prostatakarzinom bei Männern und dem Mammakarzinom bei Frauen dar. Wie bei den meisten Tumorarten steigt ihre Häufigkeit stark mit dem Alter an. Insgesamt machen Männer in Deutschland ca. 55% der Neuerkrankten aus [2].



Quelle: Eigene Erstellung anhand [2]

Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate für Darmkrebs je 100.000 Einwohner nach Geschlecht ICD-C18-21, Deutschland 2007-2008

Gleichzeitig zeigt sich verglichen mit anderen Krebslokalisationen eine verhältnismäßig hohe Mortalität von Patienten mit Darmkrebs. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen stellt Darmkrebs nach Prostata- bzw. Mammakarzinom die zweithäufigste Todesursache aller Krebssterbefälle in Deutschland 2008 dar [2]. Die standardisierte Sterberate je 100.000 liegt für das Jahr 2008 bei ca. 24 für Männer bzw. 14,7 für Frauen (siehe Tabelle 3-11) [2, 31].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen höher als das mittlere Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen in Deutschland zusammengefasst. Allgemein zeigt sich beim CRC ein mit dem Alter steigendes Erkrankungsrisiko. Über 50% der Neuerkrankten sind älter als 70 Jahre und nur ca. ein Zehntel jünger als 55 Jahre. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate je 100.000 liegt bei 63 für Männer und 39,4 für Frauen [2].

Das Erkrankungsrisiko nimmt mit fortschreitendem Alter zu (siehe Abbildung 3). Die absolute Zahl der Neuerkrankungen stieg im Zeitraum von 1999-2008. Im Geschlechtervergleich zeigt sich bei Frauen ein Anstieg der absoluten Erkrankungsfälle von mehr als 20%, während die absoluten Erkrankungsfälle bei Männern in diesem Zeitraum weitgehend konstant blieben. Die Dominanz der Erkrankungsfälle bei Frauen relativiert sich bei der Betrachtung von altersstandardisierten Erkrankungsrate, die bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sind. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der zunehmende

Anteil von Frauen mit steigendem Alter an der Gesamtbevölkerung als Folge des demografischen Wandels [2].

Darmkrebs gilt als Krebserkrankung mit mittlerer Prognose. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren über beide Geschlechter um ca. 20% gesunken [2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Männer bei 63% bzw. für Frauen bei 62% [2].

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland sind in Tabelle 3-11 auf Basis von Daten des RKI und der GEKID für das Berichtsjahr 2008 zusammengefasst [2, 31]. Zusätzlich wird die 1-Jahres-Prävalenz gemäß RKI 2010 für das Berichtsjahr 2004 dargestellt [33].

Tabelle 3-11: Epidemiologische Maßzahlen für Darmkrebs (ICD-10 C18-C21) in Deutschland

	Deutschland, Berichtsjahr 2008	
	Männer	Frauen
Neuerkrankungen (RKI 2012)	35.350	30.040
Neuerkrankungen (GEKID)	37.027	30.457
rohe Erkrankungsrate je 100.000 (RKI 2012)	87,9	71,7
standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 (RKI 2012)	63,0	39,4
standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 (GEKID)	66,1	40,0
mittleres Erkrankungsalter (RKI 2012)	71	75
Sterbefälle (RKI 2012)	13.726	12.936
Sterbefälle (GEKID)	13.726	12.936
rohe Sterberate je 100.000 (RKI 2012)	34,1	30,9
standardisierte Sterberate je 100.000 (RKI 2012)	24,0	14,7
standardisierte Sterberate je 100.000 (GEKID)	23,9	14,7
1-Jahres-Prävalenz (RKI 2010)	32.400 ¹	31.100 ¹
5-Jahres-Prävalenz (RKI 2012)	103.100	87.800
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) (RKI 2012)	52 (40-54)	52 (43-56)
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) (RKI 2012)	63 (49-64)	62 (52-65)

¹ RKI 2010: Berichtsjahr 2004, RKI 2012: Berichtsjahr 2008

RKI: Robert Koch-Institut, GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Quelle: [2, 31, 33]

Prävalenz und Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Anzahl der Patienten mit Kolorektalkarzinom

Zur Prävalenz liegen lediglich deutschlandweite Daten für Darmkrebs allgemein (C18-C21) in Form der 5-Jahres-Prävalenz vor. Daten zur 1-Jahres-Prävalenz für das CRC (C18-C20) stehen weder deutschlandweit noch auf regionaler Ebene zur Verfügung. Deutschlandweite Inzidenzwerte werden für 2008 lediglich für Darmkrebs (C18-C21) vom RKI und GEKID

berichtet. Die berichteten Werte weichen dabei leicht voneinander ab. Die Mehrzahl der regionalen Krebsregister berichtet Werte zur Inzidenz des CRC (C18-C20). Die deutschlandweite Inzidenz für Patienten mit CRC wurde daher ausgehend von der deutschlandweiten Inzidenz für Darmkrebs und den Daten der regionalen Krebsregister zum Anteil der Patienten mit CRC an Patienten mit Darmkrebs berechnet.

Zunächst wurde anhand der absoluten Fallzahlen der Patienten mit CRC (gemäß [2, 31]) und Darmkrebs der regionalen Krebsregister der Anteil der Patienten mit CRC an den Patienten mit Darmkrebs ermittelt. Dieser Anteil ist getrennt nach Geschlecht in Tabelle 3-12 dargestellt. Zur Schätzung der Inzidenzzahlen für Deutschland wurde für Frauen und Männer getrennt jeweils der niedrigste und der höchste dieser auf Basis der regionalen Krebsregister berechneten Anteile herangezogen (siehe Tabelle 3-12, Tabelle 3-13).

Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20) an Patienten mit Darmkrebs (C18-21)

	Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom an Patienten mit Darmkrebs	
	Männer	Frauen
Regionale Krebsregister		
Krebsregister Bayern	98,7%	97,0%
Krebsregister Baden-Württemberg	k.A.	k.A.
Bremer Krebsregister	96,4%	97,0%
Hamburgisches Krebsregister	95,8%	95,7%
Krebsregister Hessen	k.A.	k.A.
Krebsregister Nordrhein-Westfalen	98,6%	97,2%
Krebsregister Niedersachsen	98,7%	97,5%
Krebsregister Rheinland-Pfalz	k.A.	k.A.
Krebsregister Saarland	92,7%	94,1%
Institut für Krebsepidemiologie e.V. Schleswig-Holstein	98,4%	96,8%
GKR	k.A.	k.A.

GKR: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; k.A.: keine Angaben

Quelle: [34-44]

Anzahl der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, ist Aflibercept indiziert bei Erwachsenen mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Die betroffenen Patienten befinden sich entsprechend in Stadium IV des AJCC Colon and Rectum Cancer Staging (siehe Abschnitt 3.2.1) [7].

Für die Bestimmung des Anteils von Patienten mit Metastasen an Patienten mit CRC kommen zwei Ansätze infrage. Die Übertragung der Stadienverteilung bei der Diagnosestellung anhand von Daten der epidemiologischen Krebsregister oder die Berechnung aus Angaben zu späteren Zeitpunkten nach der Diagnosestellung aus der Literatur bzw. epidemiologischen Analysen.

Entsprechend dieser Differenzierung finden sich nur in einer der in Abschnitt 3.1.2 berücksichtigten internationalen Leitlinien Angaben zum Anteil von Patienten mit Metastasen. Van Cutsem (2010) gibt den Anteil von Patienten mit mCRC an den initial diagnostizierten Fällen mit 25% an. Weiterhin wird der Anteil von Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Metastasen entwickeln, mit ca. 50% beziffert [45]. Aufgrund der fehlenden Zuordnung zu einem Stadium werden diese Daten nicht zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden drei Ansätze verwendet:

1. Analyse der Daten epidemiologischer Krebsregister in Deutschland
2. Bibliografische Literaturrecherche
3. Durchführung einer epidemiologischen Studie (Oncology Analyzer[®] Studie)

Analyse der Daten epidemiologischer Krebsregister in Deutschland

Deutschlandweite Krebsregister ermöglichen keine Angaben zum Anteil von Patienten mit mCRC. Die einzigen regionalen Krebsregister, die Angaben zur Stadienverteilung bei der Erstdiagnose machen, sind das Krebsregister Schleswig-Holstein und das Krebsregister Rheinland-Pfalz [43, 46]. Für das Jahr 2008 berichtet das Krebsregister Schleswig-Holstein für Patienten mit Darmkrebs einen Anteil von 28,5% für Patienten mit Stadium IV an Patienten, die in Stadien eingeteilt werden konnten. Das Krebsregister Rheinland-Pfalz berichtet die Verteilung der Patienten auf die Stadien, allerdings liegt die Vollzähligkeit des Krebsregisters Rheinland-Pfalz lediglich bei 80% bei Männern und 74% bei Frauen, die Vollzähligkeit des Krebsregisters Schleswig-Holstein hingegen bei über 95%. Daher werden lediglich die Werte des Krebsregisters Schleswig-Holstein zur Ermittlung der Zielpopulation betrachtet [46]. Die Limitation dieser Daten liegt in der Berichterstattung über Darmkrebspatienten (ICD-10 C18-21) anstelle von Patienten mit CRC (ICD-10 C18-20).

Bibliografische Literaturrecherche

Am 15.03.2012 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (Suchoberfläche: Pubmed) durchgeführt (Suchstrategie siehe Abschnitt 3.2.5). Dabei wurden drei Publikationen als relevant für die Quantifizierung des Anteils von Patienten mit mCRC an den inzidenten Patienten mit CRC identifiziert:

- Benedix et al. (2010) betrachten 17.641 Patienten im Zeitraum von 2000-2004 in Bezug auf Unterschiede zwischen rechts- und linksseitigen CRC. Aus den Angaben

lässt sich der Anteil von Patienten mit mCRC berechnen (Stadium IV, siehe Abschnitt 3.2.1). Dafür wird der Anteil von Patienten im Stadium IV an der untersuchten Population mit der jeweiligen Gruppengröße gewichtet (Subgruppen rechts- und linksseitiges CRC). Der gewichtete Anteil von Patienten mit mCRC beträgt 0,5%. Es wird davon ausgegangen, dass dies eine Unterschätzung darstellt, da Patienten mit synchronem CRC nicht in die Stichprobe aufgenommen wurden [47].

- Rosenberg (2008) untersucht 3.026 Patienten mit CRC, welche im Zeitraum 1982-2006 operativ behandelt wurden. Dabei befanden sich 23,2% der Patienten im Stadium IV. Durch den Fokus auf Patienten, bei denen eine Resektion möglich war, besteht die Möglichkeit einer Unterschätzung des Anteils von Patienten mit mCRC an den inzidenten Patienten mit CRC. Patienten mit fortschreitender Erkrankungsschwere in Stadium IV, die nicht für eine operative Therapie in Frage kommen, werden in der Publikation von Rosenberg (2008) nicht berücksichtigt [48].
- Die dritte identifizierte Publikation von Nitsche (2011) wertet 2.229 Patienten aus, die von 1990-2004 einer Tumorresektion unterzogen wurden. Davon befanden sich 22,4% im Stadium IV. Dabei wurden adjuvant therapierbare Patienten von der Betrachtung ausgeschlossen. Dies legt ebenfalls eine Unterschätzung nahe [49].

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Ergebnis der systematischen Literaturrecherche eine große Spannweite der Anteile von mCRC an den Patienten mit CRC. Gleichzeitig haben alle identifizierten Publikationen Schwächen, die eine Verzerrung vermuten lassen. Aufgrund des Mangels an belastbaren Daten aus der Literatur werden die dargestellten Publikationen nicht für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen.

Oncology Analyzer[®] Studie

Zur Bestimmung des Anteils von Patienten, die mit Oxaliplatin vorbehandelt sind, wurde eine Studie durchgeführt. Die Studie umfasst die Auswertung einer Stichprobe von 2.047 Patienten mit CRC (ICD-10 C18-20). Davon befinden sich 1.146 (56%) im Stadium IV [50].

Tabelle 3-13: Schätzung der Epidemiologie für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nach erfolgter Behandlung mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie

	Männer		Frauen	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl von Patienten mit Darmkrebs (C18-C21)	35.350	37.027	30.040	30.457
Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20) auf Basis der anhand regionaler Krebsregister berechneten Anteile (s. Tabelle 3-12)	92,7%	98,7%	94,1%	97,5%
Anzahl von Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20)	32.778	36.548	28.260	29.699
Anteil von Patienten im Stadium IV	28,5% ¹	56% ²	28,5% ¹	56% ²
Anzahl von Patienten im Stadium IV	9.342	20.467	8.054	16.631

¹ Wert übernommen aus Krebsregister Schleswig-Holstein; ² Wert übernommen aus Oncology Analyzer® Studie
Quelle: [46, 50],

Die Anwendung der Daten des Oncology Analyzers® ergibt in Summe über beide Geschlechter hinweg zwischen 17.396 und 37.098 (Stadium IV) Patienten mit mCRC (siehe Tabelle 3-13). Die weitere Berechnung wird für beide Geschlechter zusammengefasst durchgeführt, da für die weiteren Stufen keine Daten mit Geschlechtsdifferenzierung vorliegen.

Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels

Im letzten Schritt ist zu ermitteln, welcher Anteil der Patienten mit mCRC nach erfolgter Oxaliplatin-basierter Therapie weiterbehandelt wird. Dafür wurden zwei Studien durchgeführt (Kantar Health Studie, Oncology Analyzer® Studie).

Kantar Health Studie

Die Kantar Health Studie untersucht die Behandlungen von Patienten mit CRC im Stadium IV. Es wurden 50% der Patienten in Zweitlinientherapie (n=730) in der ersten Therapielinie mit Oxaliplatin vorbehandelt. Dies entspricht 30% der Patienten in der Gesamtstichprobe (n=1.199). Weiterhin waren 5% der Patienten in Zweitlinientherapie adjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelt. Dies entspricht 3% der Patienten in der Gesamtstichprobe [20]. Die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach einer adjuvanten Oxaliplatin-Therapie progredient wurden, lässt sich aus den Daten nicht explizit ermitteln. Das Ergebnis der Kantar Health Studie ist in Tabelle 3-14 zusammengefasst.

Tabelle 3-14: Kantar Health Studie

Kriterium	Anteil am übergeordneten Analyseschritt (%)	Patientenanzahl in der Stichprobe
Patienten in Stadium IV	100%	1.199
Patienten in Zweitlinientherapie	61%	730
Patienten in Zweitlinientherapie, die 1st-Line mit Oxaliplatin vorbehandelt sind	50%	365
Patienten in Zweitlinientherapie, die adjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelt sind	5%	37
Anteil mit Oxaliplatin in 1st-Line vorbehandelter Patienten an Patienten im Stadium IV	30%	-
Anteil adjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelter Patienten an Patienten in Stadium IV	3%	-

Quelle: [20]

Oncology Analyzer[®] Studie

Die Oncology Analyzer[®] Studie umfasst die Auswertung einer Stichprobe von 2.047 Patienten mit CRC (ICD-10 C18-20). Davon befinden sich 1.146 Patienten (56%) in Stadium IV [50]. Die Oncology Analyzer[®] Studie wurde bereits zur Bestimmung des Anteils metastasierter Patienten an Patienten mit CRC verwendet. Die Erhebung enthält zusätzlich die Anzahl der Patienten, die eine Behandlung mit Oxaliplatin erhalten haben und die danach weiterbehandelt werden. Der Anteil von Patienten mit Oxaliplatin-Vorbehandlung an Patienten im Stadium IV beträgt 25% (siehe Tabelle 3-15).

Bei der Auswertung in der Oncology Analyzer[®] Studie erfolgt die Differenzierung der Oxaliplatin-vorbehandelten Patienten nach der Behandlungsart (neoadjuvant/präoperativ oder adjuvant/postoperativ bzw. ohne Angabe). Dabei ist die Anzahl der Therapien mit Oxaliplatin höher als die Anzahl der Patienten mit Oxaliplatin-Vorbehandlung, weil Patienten z. B. sowohl adjuvant als auch neoadjuvant mit Oxaliplatin behandelt wurden. Die Anzahl der Therapien mit Oxaliplatin bildet daher die Basis für die Berechnung der Anteile für die Behandlungsart. Durch Multiplikation dieser mit dem Anteil der Patienten mit Oxaliplatin-Vorbehandlung ergeben sich die Anteile adjuvanter bzw. neoadjuvanter Therapien mit Oxaliplatin an Patienten im Stadium IV. Das Ergebnis ist in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Oncology Analyzer® Studie

Kriterium	Anteil am übergeordneten Analyseschritt (%)	Patientenanzahl in der Stichprobe
Kolorektalkarzinom	100%	2.047
Patienten in Stadium IV	56%	1.146
Mit Oxaliplatin vorbehandelt	25%	290
Adjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelte Patienten ¹	59%	176
Neoadjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelte Patienten ¹	3%	10
Mit Oxaliplatin in der 1st-Line vorbehandelte Patienten ¹	38%	113
Anteil adjuvant und 1st-Line mit Oxaliplatin vorbehandelter Patienten an Patienten (Stadium IV), die aktuell ohne Oxaliplatin behandelt werden	24%	-

¹ Die Basis der Berechnung der Anteile der Art der Oxaliplatin-Vorbehandlung ist die Anzahl der Oxaliplatin-Therapien, nicht die Anzahl der Patienten mit Oxaliplatin-Vorbehandlung

Quelle: [50]

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die Daten aus der Oncology Analyzer® Studie und der Kantar Health Studie verwendet. Daraus resultiert die geschätzte Spannweite der Anzahl von Patienten in der Zielpopulation von 4.175 bis 12.242 (adjuvant und 1st-Line Stadium IV). Die Berechnung ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Spannweite (Männer und Frauen)	
	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Stadium IV)	17.396	37.098
Anteil adjuvant und 1st-Line mit Oxaliplatin vorbehandelter Patienten an Patienten (Stadium IV), die aktuell ohne Oxaliplatin behandelt werden	24% ¹	33% ²
Anzahl adjuvant und 1st-Line mit Oxaliplatin vorbehandelter Patienten an Patienten (Stadium IV), die aktuell ohne Oxaliplatin behandelt werden	4.175	12.242

¹ Oncology Analyzer® Studie, ² Kantar Health Studie

Quelle: [20, 50]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-17: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10 C18-21)

	Deutschland 2008		Prognose Deutschland 2012			
	Männer	Frauen	Männer		Frauen	
Neuerkrankungen	35.350	30.040	38.300	+8,3%	31.100	+3,5%
rohe Erkrankungsrate je 100.000	87,9	71,7	95,9	+9,1%	75,1	+4,7%
standardisierte Erkrankungsrate je 100.000	63,0	39,4	63,0	+0,0%	39,3	-0,3%
5-Jahres-Prävalenz	103.100	87.800	109.400	+6,1%	88.600	+0,9%

Quelle: [2]

Für die zukünftige Entwicklung der epidemiologischen Daten zum CRC in Deutschland liegen Prognosen des RKI (2012) auf Basis von Daten bis 2008 vor. Dabei zeigen sich für die prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2012 gegenüber 2008 für beide Geschlechter steigende Prognosen der Anzahl der Neuerkrankungen und der rohen Erkrankungsrate je 100.000. Ebenfalls steigend wird die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz eingeschätzt. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate je 100.000 hingegen bleibt laut der Prognose weitgehend konstant [2]. Die entsprechenden prozentualen Veränderungen der Prognose gegenüber dem Ausgangsjahr 2008 sind zusammen mit den Prognosedaten des RKI in Tabelle 3-17 dargestellt.

Valide Daten zur Ermittlung wesentlicher Änderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre konnten nicht auf Basis öffentlich zugänglicher Daten ermittelt werden. Unter Zuhilfenahme der prognostischen Daten des Robert Koch-Instituts, bei denen von 2008 auf das Jahr 2012 rückgeschlossen wurde, wurden unter Beibehaltung der prozentualen Zuwachsdaten über einen 4-Jahreszeitraum prognostisch Daten für das Jahr 2016 und das Jahr 2020 ermittelt. Tabelle 3-18 stellt diese prognostizierte Entwicklung (gerundet) dar.

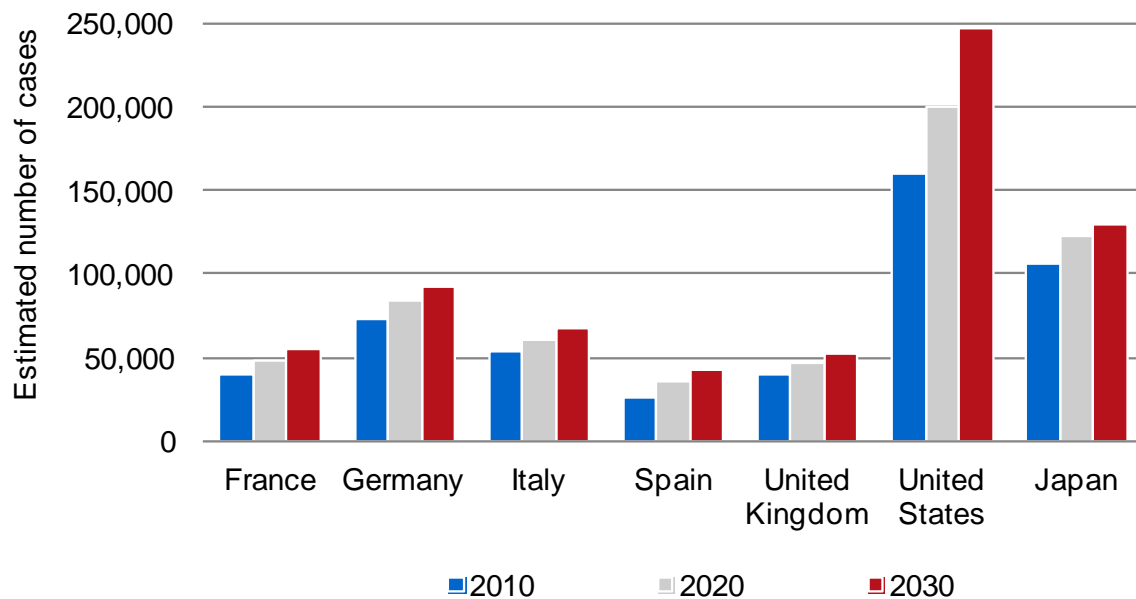
Tabelle 3-18: Geschätzte epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10 C18-21)

	Prognose Deutschland 2012		Prognose Deutschland 2016				Prognose Deutschland 2020			
	Männer	Frauen	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Neuerkrankungen	38.300	31.100	41.500	+8,3%	32.200	+3,5%	44.900	+8,3%	33.300	+3,5%
5-Jahres-Prävalenz	109.400	88.600	116.100	+6,1%	89.400	+0,9%	123.200	+6,1%	90.200	+0,9%

Quelle: Berechnung Sanofi-Aventis

Ferlay et al. kommen zu ähnlichen prognostischen Daten bezüglich der Entwicklung der Inzidenz, und es wird vermutet, dass dieser Zuwachs an Neuerkrankungen der Zunahme an über 65-jährigen zuzuschreiben ist [51].

Abbildung 4: Geschätzte Anzahl an CRC Neuerkrankungen pro Jahr (2010, 2020, 2030), GLOBOCAN Data



Quelle: [51]

Da die demographische Gruppe der über 65-jährigen kontinuierlich wächst, ist auch in den kommenden Jahren ein Anstieg der neu diagnostizierten und behandelten mCRC-Fälle (Stadium IV) zu erwarten. Durchschnittlich erhielten im Jahr 2010 42,3% (15.378) der mCRC-Patienten eine Zweitlinientherapie. Bis zum Jahr 2020 wird ein Anstieg um ca. 11% auf 17.048 Patienten erwartet [52].

Tabelle 3-19: Epidemiologische Entwicklung der neudiagnostizierten mCRC-Patienten

Jahr	Linie	Anzahl der Patienten in Deutschland
2010	Erstlinie	25.590
	Zweitlinie	15.378
	Drittlinie	5.846
	Viertlinie +	1.296
	Gesamt Stadium IV*	36.313
2020	Erstlinie	28.410
	Zweitlinie	17.048
	Drittlinie	6.476
	Viertlinie +	1.439
	Gesamt Stadium IV*	39.931

* Ein Patient kann in einem Jahr mehrere Behandlungslinien erhalten

Quelle: [52]

Die Entwicklung der 5-Jahres- Prävalenz des mCRC (im Stadium IV) schätzt man von 28.798 Patienten im Jahr 2010 auf 31.564 Patienten im Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-20, [53]).

Tabelle 3-20: Entwicklung der CRC-Prävalenz in Deutschland von 2010-2020

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Ge- sam	177.082	176.269	177.668	177.469	179.194	179.428	179.252	181.184	181.993	184.720	186.367
Sta- dium IV	28.798	28.548	29.192	29.081	29.747	29.707	29.625	30.368	30.481	31.326	31.564

Quelle: [53]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Aflibercept	3.549 bis 10.406 (adjuvant+1st-Line Stadium IV)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

In Deutschland sind von 81,75 Millionen Einwohnern [54] 69,50 Millionen Personen GKV-Versicherte [55]. Dies entspricht einem Anteil von 85% der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Aflibercept zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 3.549 bis 10.406 GKV-Patienten in der Zielpopulation ($4.175 \times 0,85$; $12.242 \times 0,85$).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
FOLFIRI+Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.	erheblich	3.549 bis 10.406

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aflibercept in Kombination mit dem Chemotherapieregime FOLFIRI wurde am 01.02.2013 durch die European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung von Erwachsenen mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, zugelassen. Grundlage für die Entscheidung waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie VELOUR, die als direkte Vergleichsstudie gegen die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie FOLFIRI auch zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wurde (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Die gesamte Patientenpopulation von VELOUR setzte sich zu deutlich >80% aus Patienten der oben genannten Zielpopulation zusammen, weshalb die Gesamtergebnisse als direkt auf diese übertragbar gelten dürfen.

Wie in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1, ausführlich dargestellt, konnte in der Studie für die Patienten im Aflibercept-Arm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm

nachgewiesen werden, und zwar sowohl für den primären Studienendpunkt OS als auch für den wichtigsten sekundären Endpunkt, das PFS. Das mediane OS war um 1,44 Monate verlängert, das mittlere OS (je nach Berechnungsmodell) sogar um 2,5-4,7 Monate. Das mediane PFS war um 2,23 Monate verlängert.

Die Patienten der Zielpopulation, wie sie sich durch die europäische Zulassung von Aflibercept darstellt, werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem weit fortgeschrittenen, inoperablen und definitionsgemäß fernmetastasierten Stadium der Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1). Darüber hinaus sind sie nach Anwendung eines der beiden am häufigsten angewandten Chemotherapieansätze (Oxaliplatin) weiterhin behandlungsbedürftig. Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, stehen diesen Patienten zwar noch eine Reihe weiterer Behandlungsoptionen zur Verfügung einschließlich einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie und – je nach genetischer Charakterisierung der Erkrankung – bis zu drei verschiedene zielgerichtete Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus. Aflibercept ist jedoch der einzige zielgerichtete Wirkstoff, für den sich in Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie in Oxaliplatin-vorbehandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil klinisch belegen ließ. Da es sich um eine konsumierende Erkrankung in einem so weit fortgeschrittenen Stadium handelt, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist und den Erkrankten bei einem weiteren Therapieversagen in der Regel nur noch palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, sind die beobachteten Belege einer Verlängerung des Überlebens der Patienten der gesamten Zielpopulation durch Aflibercept in jedem Fall als therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß einzustufen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen im Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 bestehen aus etablierter Fachliteratur, bzw. wurden mit Hilfe zielgerichteter Recherchen in Internetsuchmaschinen, Literaturdatenbanken sowie den Archiven relevanter Zeitschriften identifiziert.

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen und der Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.3) wurde auf aggregierte Darstellungen zur Häufigkeit von Krebs in Deutschland zurückgegriffen. Gleichzeitig wurden die regionalen Krebsregister in Deutschland, die den Darstellungen zugrunde liegen, direkt berücksichtigt. Des Weiteren wurden eine bibliografische Literaturrecherche und zwei Studien durchgeführt.

Am 15.03.2012 wurde zur Bestimmung des Anteils von mCRC an den Initialdiagnosen des CRC eine bibliografische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche: PubMed) durchgeführt. Dafür wurden Suchwortblöcke zur Indikation und zur Epidemiologie kombiniert. Eine Einschränkung des Studientyps erfolgte nicht. Um die

Aktualität der Publikationen sicherzustellen wurde der berücksichtigte Publikationszeitraum auf die letzten fünf Jahre eingegrenzt.

Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-24 dargestellt. Es wurden Veröffentlichungen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Die Bewertung und Selektion der identifizierten Publikation erfolgte von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Etwaige Abweichungen in der Bewertung wurden durch Diskussion aufgelöst. Den Selektionsprozess illustriert Abbildung 5.

Die in Abschnitt 3.1 und 3.2 genannten Leitlinien wurde im Rahmen einer orientierenden Leitlinienrecherche identifiziert. Die detaillierte Recherchestrategie ist in Abschnitt 3.1.3 dargestellt [1, 45, 56-60].

Die Angaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von Patienten mit CRC wurden anhand einer Publikation des RKI [2] erstellt.

Die Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 umfasste darüber hinaus das Screening der Referenzlisten identifizierter Publikationen, Internetsuchabfragen sowie einige bereits im Abschnitt 3.1 verwendeter Publikationen.

Tabelle 3-23: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche

Einschlusskriterien	
E1	Indikation: kolorektales Karzinom
E2	Epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz und zum Anteil von Patienten im Stadium III und IV
E3	Daten für Deutschland
Ausschlusskriterien	
A1	Publikationssprache Deutsch, Englisch
A2	Publikationszeitraum 2007-2012

Tabelle 3-24: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche

Datenbankname	PubMed
Suchoberfläche	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Datum der Suche	15.03.2012
Zeitsegment	2007-15.03.2012
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search metastases[MeSH Terms]	139151
2	Search metastas*[Title/Abstract]	194449
3	Search #1 or #2	273131
4	Search "Colonic Neoplasms/epidemiology"[Majr]	1984
5	Search "Rectal Neoplasms/epidemiology"[Majr]	1496
6	Search "Colorectal Neoplasms/epidemiology"[Majr]	5956
7	Search #4 or #5 or #6	5956
8	Search #3 AND #7	704
9	Search #8 ((English[lang] OR German[lang]) AND ("2007"[PDAT] : "2012"[PDAT])) Sort by: Author	237

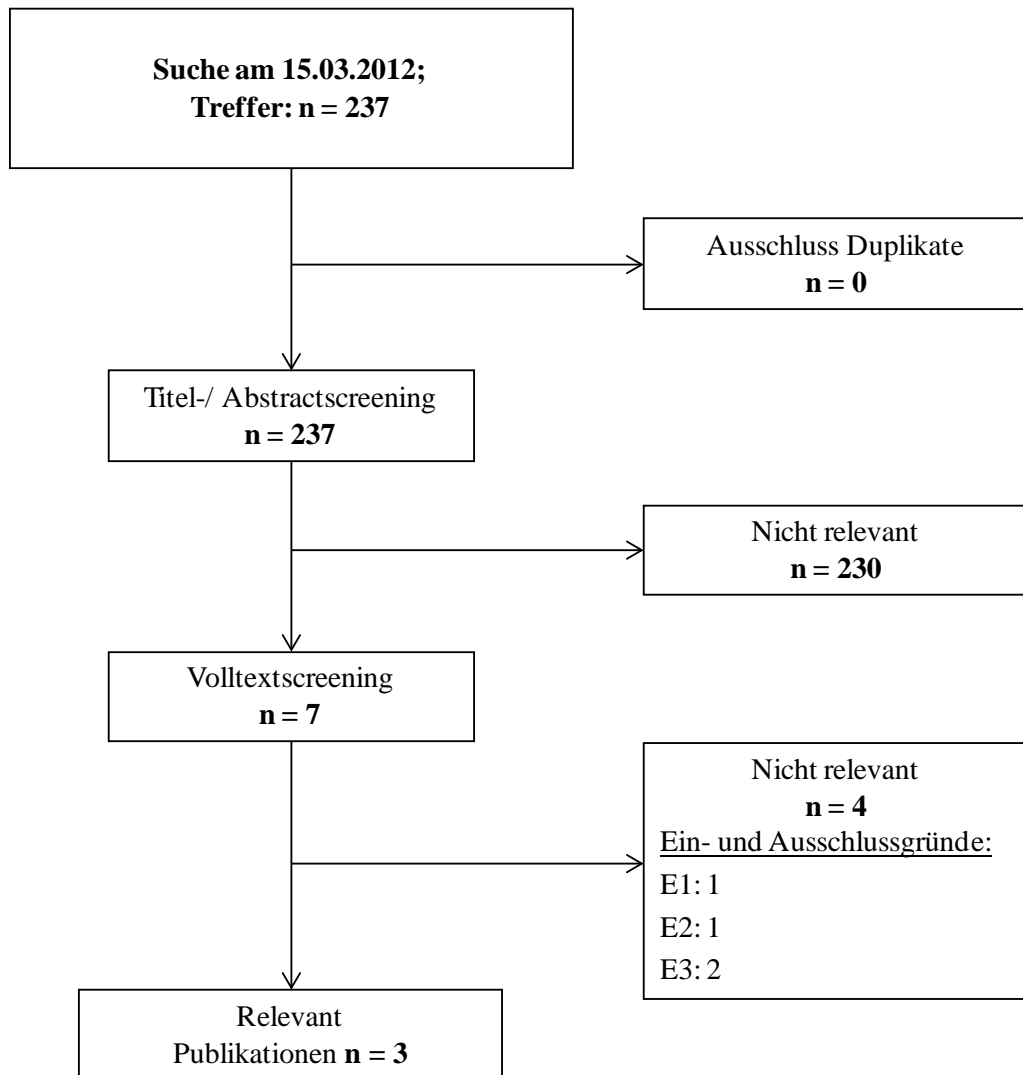


Abbildung 5: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche – Suche nach Publikationen zur Epidemiologie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schlick A, Adler G., Fleig W, Fölsch UR, et al. 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). Z Gastroenterol. 2008(1-73).
- [2] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. In: Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Hrsg. 2012.

- [3] Hauser H. Das Kolorektale Karzinom - Teil I: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2(4):6-11.
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom. Vorläufiger Berichtsplan 2009.
- [5] Herold G. Kolorektales Karzinom (KRK). *Innere Medizin* 2010. S. 473-8.
- [6] American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging. 2009.
- [7] Wittekind C, Meyer H-J. Kolon und Rektum (ICD-O C18 - C20). TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
- [8] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(3):581-92.
- [9] Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(8):1057-77.
- [10] Fu AZ, Zhao Z, Wang PF, Barber B, Liu GG. Comorbidities in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer*. 2009;2-3(Supplement 7):339.
- [11] Iqbal SU, Thompson D, Naoshy S. Treatment patterns and site of metastasis in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Scientific Meeting Abstract*; Chicago, US2012.
- [12] Lelli G, Carandina I, Urbini B, Guarino S, Modonesi C, Pedriali M. The impact of the introduction of irinotecan and oxaliplatin on the outcome of patients with advanced colorectal cancer. *Journal of chemotherapy*. 2007;19(5):590-5.
- [13] Yang H, Yu AP, Wu EQ, Yim YM, Yu E. Healthcare costs associated with bevacizumab and cetuximab in second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of medical economics*. 2011;14(5):542-52.
- [14] Coerper S. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom 2009.
- [15] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
- [16] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4706-13.
- [17] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(14):1408-17.
- [18] Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2011-9.

- [19] De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *The lancet oncology*. 2011;12(6):594-603.
- [20] Kantar Health, sanofi-aventis groupe. mCRC chart pull OMT Germany Report. 2012.
- [21] Thompson SF, Iqbal SU, Naoshy S, Ng DB, Andria ML, Sherman SA, et al. Current practices in 1st- (1L), 2nd- (2L) and 3rd-line (3L) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Scientific Meeting Abstract; Chicago2012.
- [22] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1539-44.
- [23] Gaya A, Tse V. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(5):484-93.
- [24] sanofi-aventis groupe. A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of Aflibercept Once Every 2 Weeks versus Placebo in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MCRC) Treated with Irinotecan / 5-FU Combination (FOLFIRI) after Failure of an oxaliplatin based regimen. Clinical Study Report. 2011.
- [25] sanofi-aventis groupe. Aflibercept in combination with irinotecan-fluoropyrimidine-based chemotherapy indicated for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) previously treated with an oxaliplatin-containing regimen. Clinical Overview (Metastatic Colorectal Cancer). 2011.
- [26] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499-506.
- [27] Joulain F, Van Cutsem E, Iqbal SU, Hoyle M, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with FOLFIRI in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Mean overall survival (OS) estimation from a phase III trial (VELOUR). ASCO Scientific Meeting Abstract; Chicago2012.
- [28] Joulain F, Iqbal SU, Diamand F, Van Cutsem E, Hoyle M, Allegra C. Aflibercept versus placebo in combination with previously treated metastatic colorectal cancer: mean overall survival for subgroups from VELOUR. ESMO 2012; Vienna2012.
- [29] sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.
- [30] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2479-516.
- [31] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Tabellen zum GEKID-Atlas. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2012 [03.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.
- [32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0. 23.09.2011: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2011.

- [33] Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010.
- [34] Krebsregister Bayern. Interaktive Datenbankabfrage. Erlangen: Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: http://www.krebsregister-bayern.de/PHP/Abfrage_D.php.
- [35] Krebsregister Bremen. Datenbank Bremen: Bremer Krebsregister; 2012 [updated 27.04.2012]; Verfügbar unter: http://www.bips.uni-bremen.de/bkr_data/index.php.
- [36] Krebsregister Niedersachsen. Krebsregister Datenbank Abfrage Oldenburg: Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN); 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/wp-db/index.php>.
- [37] Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Interaktive Datenbankabfrage - Region: Westfalen-Lippe Münster: Epidemiologisches Krebsregister NRW; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=115&no_cache=1.
- [38] Krebsregister Saarland. interaktive Datenbank Saarbrücken: Epidemiologisches Krebsregister Saarland; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
- [39] Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin B, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Krebsinzidenz 2005-2006 Gesamtbericht. GKR-Jahresberichte [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 02.08.2012]. Verfügbar unter: <https://www.berlin.de/gkr/publikationen/jahresberichte/>.
- [40] Krebsregister Hessen. Vertrauensstelle des Krebsregisters Hessen Dillenburg: Landesärztekammer Hessen; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: <http://laekh.de/krebsregister/hessisches-krebsregister>.
- [41] Krebsregister Baden-Württemberg. Auswertungen / Analysen Karlsruhe: Krebsregister Baden-Württemberg; 2012 [updated 03.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-bw.de/Auswertungen-Analysen.384.0.html>.
- [42] Krebsregister Hamburg. Datenbankabfrage Hamburg: Krebsregister Hamburg; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-hamburg.de/>.
- [43] Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz 2008. Jahresberichte [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 02.08.2012]. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/krrlp/allgemein/veroeffentlichungen/jahresberichte/index.html>.
- [44] Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebsregister Datenbank Abfrage Lübeck: Institut für Krebspidemiologie e.V. Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein; 2012 [updated 02.08.2012]; Verfügbar unter: <http://www.cancer-sh.de/datenbank/index.html>.
- [45] Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Esmo Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v93-7.
- [46] Krebsregister Schleswig-Holstein. Jahresbericht 2011: "Krebs in Schleswig-Holstein - Band 9 - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008". Jahresberichte [Internet]. 2011 [Zugriffsdatum: 27.04.2012]. Verfügbar unter: <http://www.cancer-sh.de/berichte/berichte.html#kish2008>.

- [47] Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(1):57-64.
- [48] Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Annals of surgery*. 2008;248(6):968-78.
- [49] Nitsche U, Maak M, Schuster T, Kunzli B, Langer R, Slotta-Huspenina J, et al. Prediction of prognosis is not improved by the seventh and latest edition of the TNM classification for colorectal cancer in a single-center collective. *Annals of surgery*. 2011;254(5):793-800.
- [50] IMS Health. Oncology Analyzer® Studie. 2012.
- [51] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. In: *Cancer IAfRo*, Hrsg. Lyon, France 2010.
- [52] Moulard O., Mehta J., Naoshy S, Olivares R., Iqbal SU, I. C. Epidemiology projection trends for metastatic colorectal cancer (mCRC) patients receiving second line (2L) therapy in EU an US. *ESMO 2012; Vienna 2012*.
- [53] EPIC Oncology. Germany/Colorectal/Prevalence by Stage. 2013.
- [54] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung, Familien, Lebensformen. 2012 [24.01.2013]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de>.
- [55] GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. 2012 [06.10.2012]; Verfügbar unter: <http://www.gkv-spitzenverband.de>.
- [56] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 2.2012. 2012.
- [57] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2012. 2012.
- [58] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Full Guideline. NICE Clinical Guideline. 2011:1-186.
- [59] Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011 343:d6751.
- [60] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 126 • Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. 2011.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	in Zyklen	9 Zyklen (davon 7 Zyklen mit Aflibercept)	Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	in Zyklen	8 Zyklen	Tag 1 bis 2/3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß den Fachinformationen wird die Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten von nicht vertretbaren Nebenwirkungen fortgesetzt. Die Anzahl der Behandlungen ergibt sich aus der durchschnittlichen Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie VELOUR [1]. FOLFIRI wurde im FOLFIRI-Arm im Median über 18,1 Wochen in 8 Zyklen verabreicht. Patienten im FOLFIRI+Aflibercept-Arm erhielten im Median 9 Zyklen in 21,4 Wochen. Da eine Anpassung der Therapie möglich war, wurde Aflibercept im Median nur in 7 der 9 Zyklen verabreicht. Die längere Behandlungsdauer der

Kombinations-Chemotherapie mit Aflibercept beruht auf der besseren Wirksamkeit der Therapie. Die alleinige Therapie mit FOLFIRI führt zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung und somit zu einer kürzeren Behandlungsdauer.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-25). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	27 (3 Tage × 9 Zyklen)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	24 (3 Tage × 8 Zyklen)

Das FOLFIRI-Therapieregime wird über 48 Stunden verabreicht. Die Gabe von 180 mg/m^2 Irinotecan über 90 Minuten erfolgt parallel zur Gabe von 400 mg/m^2 Folinsäure über 120 Minuten. Einer Bolusinfusion von 400 mg/m^2 5-FU folgt eine Infusion von 2.400 mg/m^2 5-FU über 46 Stunden. Aflibercept wird vor dem FOLFIRI-Regime in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht durch eine Infusion über 60 Minuten verabreicht. Rein rechnerisch ergibt sich dadurch eine Behandlungsdauer von 49 Stunden (3 Tage) für die Therapie mit Aflibercept und eine Dauer von 48 Stunden (2 Tagen) für die Vergleichstherapie FOLFIRI. Jedoch ist eine solche mechanistische Rechnung aufgrund zusätzlicher Zeiten (z. B. das Wechseln der verschiedenen Infusionen) nicht realistisch, und es werden in der vorliegenden Berechnung für die beiden Therapieregime jeweils drei Tage angesetzt. Durch die unterschiedliche Anzahl der Zyklen (siehe Tabelle 3-25) ergeben sich durchschnittlich 27 Behandlungstage im Jahr für die Therapie mit Aflibercept und 24 Behandlungstage für die Vergleichstherapie FOLFIRI.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	25.200 mg/m ² ((400 mg/m ² + 2.400 mg/m ²) × 9 Zyklen) 3.600 mg/m ² (400 mg/m ² × 9 Zyklen) 1.620 mg/m ² (180 mg/m ² × 9 Zyklen) 28 mg/kg (4 mg/kg × 7 Zyklen)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	22.400 mg/m ² ((400 mg/m ² + 2.400 mg/m ²) × 8 Zyklen) 3.200 mg/m ² (400 mg/m ² × 8 Zyklen) 1.440 mg/m ² (180 mg/m ² × 8 Zyklen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der verwendeten Dosis der einzelnen Bestandteile der Kombinations-Chemotherapie und der durchschnittlichen Anzahl der Behandlungen in der Zulassungsstudie VELOUR [1] (siehe Tabelle 3-25).

Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI und die Vergleichstherapie FOLFIRI werden in einer auf die Körperoberfläche bzw. auf das Gewicht des Patienten bezogenen Dosierung verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die durch Nebenwirkungen erforderlich werden können.

Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie und die durch Körpergewicht und Körperoberfläche individuelle Medikation ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD nicht geeignet. Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauchs und der daraus

resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit von Körperoberfläche und Körpergewicht verwendet. Im weiteren Verlauf der Berechnung wird die durchschnittliche Dosierung des betroffenen Personenkreises für einen Standardpatienten mit einer Größe von 1,70 m und einem Gewicht von 70 kg angegeben.

Die für die Dosierung des FOLFIRI-Regimes benötigte Körperoberfläche wurde mit Hilfe der Du Bois Formel [2] errechnet.

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,81 m².

Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ¹
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	45.612 mg 6.516 mg 2.932,2 mg 1.960 mg
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	40.544 mg 5.792 mg 2.606,4 mg

¹ entspricht dem Jahresverbrauch eines Durchschnittspatienten (1,70 m², 70 kg, Körperoberfläche: 1,81 m²)

Bei den verwendeten Wirkstoffen handelt es sich um parenterale Arzneimittel, die nach Herstellung der Infusionslösung nur wenige Stunden verwendbar sind. Nicht verwendete Restmengen der Lösung sind zu verwerfen. Zur Ermittlung der notwendigen Packungsgrößen, wird deshalb neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Tabelle 3-28) auch der durchschnittliche Verbrauch pro Zyklus angegeben (Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: Durchschnittsverbrauch pro Patient und Zyklus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Durchschnittsverbrauch pro Patient und Zyklus ¹
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	5.068 mg (724 mg und 4.344 mg) 724 mg 325,8 mg
+ Aflibercept	280 mg
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	5.068 mg (724 mg und 4.344 mg) 724 mg 325,8 mg

¹ entspricht dem Verbrauch eines Durchschnittspatienten (1,70 m², 70 kg, Körperoberfläche: 1,81 m²)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (nach § 130 SGB V und § 130a SGB V)
Aflibercept 25 mg/ml	1×DFL (N1) 100 mg/4 ml	527,90 €	460,41 € (2,05 € 65,44 €)
	1×DFL (N1) 200 mg/8 ml	1.045,00 €	912,07 € (2,05 € 130,88 €)
5-Fluorouracil	1×ILO (N1) 250 mg/5 ml	Festbetrag: 12,36 €	10,19 € (2,05 € 0,12 €)
	1×ILO (N1) 5.000 mg/100 ml	Festbetrag: 33,50 €	29,65 € (2,05 € 1,80 €)
Folinsäure	1×ILO (N1) 800 mg/80 ml	Festbetrag: 304,13 €	302,08 € (2,05 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (nach § 130 SGB V und § 130a SGB V)
Irinotecan (Irinomedac 20 mg/ml, medac)	1× IFK (N1) 40 mg/2 ml	106,37 €	99,78 € (2,05 € 4,54 €)
	1× IFK (N1) 300 mg/15 ml	727,66 €	691,59 € (2,05 € 34,02 €)

Quelle: [3], Stand 15.01.2013

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Aflibercept wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis und der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB 2012) und der AMPPreisV 2013 berechnet. Darauf wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19% addiert. Anschließend wurden die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte nach § 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 2,05 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen (siehe Tabelle 3-31).

Tabelle 3-31: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Aflibercept

Produkt PZN	Aflibercept, 100 mg 3800333	Aflibercept, 200 mg 3800362
Herstellerabgabepreis, HAP	409,00 €	818,00 €
Großhandelsaufschlag, prozentual 3,15%	12,88 €	25,77 €
Großhandelsaufschlag, fix %	0,70 €	0,70 €
Apothekeneinkaufspreis, AEP	422,58 €	844,47 €
Apothekenaufschlag / Beratungshonorar, fix	8,35 €	8,35 €
Apothekenaufschlag auf AEP, prozentual 3%	12,68 €	25,33 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	443,61 €	878,15 €
Mehrwertsteuer 19%	84,29 €	166,85 €
Apothekenabgabepreis inkl. MwSt.	527,90 €	1.045,00 €
Abschlag nach § 130 a (1, 1a) SGB V	65,44 €	130,88 €
Abschlag nach § 130 (1) SGB V	2,05 €	2,05 €
Netto-Kosten der Krankenkasse	460,41 €	912,07 €

Zur Ermittlung der Therapiekosten von 5-FU und Folinsäure wurde der Festbetrag verwendet. Dabei wurden die Präparate entsprechend der pro Zyklus verwendeten Dosierung mit dem

geringsten Verwurf gewählt (siehe Tabelle 3-29). Für den Wirkstoff Irinotecan ist kein Festbetrag festgelegt. Daher wurde die Packungsgröße mit dem geringsten Verwurf des im Zeitraum Januar 2011 bis November 2012 meistverschriebenen Präparates Irinomedac (Medac GmbH) zur Kostenberechnung gewählt [4].

Die zugrunde gelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen [3].

Auf die Darstellung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises unter Berücksichtigung der Preise für die Zubereitung von Stoffen gemäß Hilfstaxe wurde verzichtet.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das FOLFIRI-Regime ergeben sich folgende Arzneimittelkosten für 5-FU, Folinsäure und Irinotecan.

Tabelle 3-32: Berechnung der Therapiekosten pro Zyklus

Wirkstoff	Preis
5-Fluorouracil 250 mg/5 ml 5.000 mg/100 ml	10,19 € 29,65 € Gesamt: 39,84 €
Folinsäure 800 mg/80 ml	302,08 €
Irinotecan (Irinomedac, Medac GmbH) 40 mg/2 ml 300 mg/15 ml	99,78 € 691,59 € Gesamt: 791,37 €
= FOLFIRI	1.133,29 €
Aflibercept 100 mg/4 ml 200 mg/8 ml	460,41 € 912,07 € Gesamt: 1.372,48 €
FOLFIRI+Aflibercept	2.505,77 €

Für die Therapie mit FOLFIRI+Aflibercept ergeben sich für sieben Zyklen somit Arzneimittelkosten von **2.505,77 €** pro Zyklus, während bei zwei Zyklen die Kosten dem FOLFIRI-Regime (1.133,29 € pro Zyklus) entsprechen (Tabelle 3-32).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung

sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen* (EBM 13492, 01512, 13500, 86512 (96501), 86516 (96503))	1	9
		Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (EBM 32122)	2	18
		Retentionswerte (EBM 32065, 32066)	1	9
		Leberwerte (EBM 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	1	9
		Antiemetikum Serotonin 5-HT ₃ -Antagonist	10	90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen* (EBM 13492, 01512, 13500, 86512 (96501), 86516 (96503))	1	8
		Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (EBM 32122)	2	16
		Retentionswerte (EBM 32065, 32066)	1	8
		Leberwerte (EBM 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	1	8
		Antiemetikum Serotonin 5-HT ₃ -Antagonist	10	80

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

* Die EBM-Ziffern: 13492, 13500, 86512 (96501) und 86516 (96503) können nur einmal pro Quartal berechnet werden (siehe auch Tabelle 3-35).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformationen der verwendeten Arzneimittel ermittelt. Beide Therapien erfordern die Verabreichung durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt bzw. Onkologen. Somit sind hier jeweils die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen [5-8].

Die Fachinformation von Irinotecan empfiehlt die wöchentliche Untersuchung des kompletten Blutbildes. Außerdem sollte vor jedem Zyklus die Leberfunktion getestet werden und vor jeder Behandlung mit Irinotecan eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika erfolgen [6]. Bei der Behandlung des Zytostatika-induzierten Erbrechens werden vorrangig Serotonin 5-HT₃-Antagonisten eingesetzt [9].

Die Fachinformation von 5-FU empfiehlt die regelmäßige Erstellung eines Blutbildes. Die Retentions- und Leberwerte sollten therapiebegleitend ermittelt werden [8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-33 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Zyklus in Euro (FOLFIRI+Aflibercept)	Kosten pro Zyklus in Euro (FOLFIRI)
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 13492, 01512, 13500, 86512 (96501), 86516 (96503))		200,00 €	207,45 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)		2,20 €(2×1,10 €)	2,20 €(2×1,10 €)
Antiemetikum Serotonin 5-HT ₃ -Antagonist (Ondansetron 8 mg)		65,50 €	65,50 €
Retentionswerte	Harnstoff (EBM 32065)	0,25 €	0,25 €
	Kreatinin (EBM 32066)	0,25 €	0,25 €
Leberwerte	Bilirubin (EBM 32058)	0,25 €	0,25 €
	AP (EBM 32068)	0,25 €	0,25 €
	GOT (EBM 32069)	0,25 €	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €	0,25 €
	Gamma GT (EBM 32071)	0,25 €	0,25 €
	Albumin (EBM 32435)	3,40 €	3,40 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; AP: Alkalische Phosphatase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen ergeben sich durch folgende Leistungen:

- Grundpauschale für Onkologen
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen
- Praxisklinische Betreuung
- Zusatzvereinbarung Onkologie

Die unten stehende Liste gibt die Kosten der einzelnen Leistungen basierend auf den jeweiligen Punkten des einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und dem aktuellen Punktwert von 3,5363 Cent an [10].

Tabelle 3-35: Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen

Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahr	EBM 13492	905 Punkte	32,00 €	Abrechnung einmal pro Quartal
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung	EBM 13500	540 Punkte	19,10 €	Abrechnung einmal pro Quartal
Praxisklinische Betreuung 6 h	EBM 01512	3970 Punkte	140,39 €	Abrechnung pro Behandlung
Zusatzvereinbarung Onkologie				
Behandlung solider Tumor unter tumorspezifischer Therapie	EBM 86512		25,26 € ¹	Abrechnung einmal pro Quartal
Zuschlag für intravasale zytostatische Tumortherapie	EBM 86516		191,89 € ¹	Abrechnung einmal pro Quartal

¹durchschnittlicher Wert der KV Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Thüringen, Westfalen-Lippe, [11-27]

Da das durchschnittliche Erkrankungsalter zwischen 71 und 75 Jahren liegt wird die Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres angesetzt. Die Grundpauschale, die Zusatzpauschale und die Zusatzvereinbarung Onkologie (EBM 13492, EBM 13500, EBM 86512 (96501) und EBM 86516 (96503)) werden nur einmal pro Quartal abgerechnet. Die Behandlung mit Aflibercept und mit der Vergleichstherapie FOLFIRI erfolgt im Median über neun bzw. acht Zyklen. Bei einem Zyklus von 14 Tagen verläuft die Behandlung rein rechnerisch über zwei Quartale, so dass die Grundpauschale und die Zusatzpauschale zweimal abgerechnet werden. Die praxisklinische Betreuung (EBM 01512) wird dagegen bei jeder Behandlung abgerechnet.

Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen über die gesamte Behandlungsdauer:

- FOLFIRI+Aflibercept:

$$((\text{Grundpauschale} + \text{Zusatzpauschale} + \text{Zusatzvereinbarung Onkologie}) \times 2) + (\text{Praxisklinische Betreuung} \times 9)$$

$$((32,00 \text{ €} + 19,10 \text{ €} + 25,26 \text{ €} + 191,89 \text{ €}) \times 2) + (140,39 \text{ €} \times 9) = \mathbf{1.800,01 \text{ €}}$$

für die gesamte Behandlungsdauer mit neun Zyklen

- FOLFIRI

$$((\text{Grundpauschale} + \text{Zusatzpauschale} + \text{Zusatzvereinbarung Onkologie}) \times 2) + (\text{Praxisklinische Betreuung} \times 8)$$

$((32,00 \text{ €} + 19,10 \text{ €} + 25,26 \text{ €} + 191,89 \text{ €}) \times 2) + (140,39 \text{ €} \times 8) = 1.659,62 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer mit acht Zyklen

Pro Zyklus verursacht die Verabreichung der Therapie durch einen Onkologen somit Kosten von 200,00 € (FOLFIRI+Aflibercept) bzw. 207,45 € (FOLFIRI).

Der mechanisierte vollständige Blutstatus (EBM 32122) beinhaltet die Ermittlung der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte sowie die Zählung der Erythrozyten, der Leukozyten der Thrombozyten und die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten.

In der Fachinformation von Irinotecan wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Der Festbetrag der 240 mg Packung eines Serotonin 5-HT₃-Antagonisten (Ondansetron 8 mg) entspricht 214,58 € (Stand: 15.01.2013) [3]. Nach Abzug des Apothekenabschlages und der Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V ergibt sich ein Preis von 196,41 € für 30 Tabletten. Die Fachinformation empfiehlt die Gabe von 8 mg 1-2 Stunden vor der Chemotherapie und anschließend alle 12 Stunden morgens und abends eine Tablette für bis zu fünf Tage. Pro Zyklus werden somit 10 Tabletten benötigt [28]. Bei einem Preis von 6,55 € pro Tablette ergeben sich somit Kosten von 65,50 € pro Zyklus.

Die Bestimmung der Retentionswerte für die Überwachung der Nierenfunktion beinhaltet die Konzentrationsmessung von Harnstoff und Kreatinin im Blut (EBM 32065 und 32066).

Zur Überwachung der Leberfunktion werden unterschiedliche Laborwerte bestimmt (Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT), Albumin).

Geben Sie in Tabelle 3-36 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-33 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-34 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigem Regime fortgeschritten ist.	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen	1.800,01 €	6.388.235,49 €- 18.730.904,06 €
		Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	19,80 €	70.270,20 €- 206.038,80 €
		Leberwerte	41,85 €	148.525,65 €- 435.491,10 €
		Retentionswerte	4,50 €	15.970,50 €- 46.827,00 €
		Antiemetikum Ondansetron 8 mg	589,50 €	2.092.135,50 €- 6.134.337,00 €
		gesamt:	2.455,66 €	8.715.137,34 €- 25.553.597,96 €
		5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigem Regime fortgeschritten ist.	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	17,60 €			62.462,40 €- 183.145,60 €
Leberwerte	37,20 €			132.022,80 €- 387.103,20 €
Retentionswerte	4,00 €			14.196,00 €- 41.624,00 €
Antiemetikum Ondansetron 8 mg	524,00 €			1.859.676,00 €- 5.452.744,00 €
gesamt:	2.242,42 €			7.958.348,58 €- 23.334.622,52 €

Die ermittelten Jahreskosten beziehen sich auf die in der Zulassungsstudie von Aflibercept beobachtete durchschnittliche Anzahl der Zyklen bis zur Progression der Erkrankung oder zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [1]. Bei der Kombinations-Chemotherapie mit Aflibercept wird von durchschnittlich neun Zyklen ausgegangen, wobei nur in sieben Zyklen Aflibercept verabreicht wurde, während die mit FOLFIRI behandelten Patienten durchschnittlich acht Zyklen erhielten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-37 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	durchschnittliche Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Aflibercept	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist.	2.473,63 €	22.262,63 €	79.010.073,87 €- 231.664.927,78 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist.	1.413,59 €	11.308,74 €	40.134.718,26 €- 117.678.748,44 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten Behandlungszeitraum und den laut Fachinformation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für die Behandlung eines Patienten mit FOLFIRI+Aflibercept-Therapie belaufen sich in sieben Zyklen auf 2.505,77 € pro Zyklus. Bei zwei weiteren Zyklen entsprechen die Kosten, aufgrund von Therapieanpassungen während der Studie, den Kosten für das FOLFIRI-Regime alleine mit 1.133,29 € pro Zyklus. Bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von neun Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten von 19.806,97 € (siehe Abschnitt 3.3.3). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für den gesamten Behandlungszeitraum werden auf 2.455,66 € beziffert (siehe Tabelle 3-36). Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 22.262,63 €

Für die Therapie mit FOLFIRI fallen für jeden Patienten pro Zyklus 1.133,29 € Arzneimittelkosten an (siehe Abschnitt 3.3.3). Bei acht Zyklen ergeben sich somit Kosten von 9.066,32 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen belaufen sich im gesamten Behandlungszeitraum auf 2.242,42 € (siehe Tabelle 3-36). Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 11.308,74 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Laut aktuellen Marktforschungsdaten erhalten derzeit knapp 40%-50% aller Patienten mit fortgeschrittenem CRC in der Zweitlinienbehandlung eine Therapie, die einen der auf dem Markt verfügbaren zielgerichteten Wirkstoffe enthält [29]. Es ist davon auszugehen, dass vor allem Patienten aus diesem Segment in Zukunft mit Aflibercept behandelt werden können.

Nach Abschnitt 3.2.4 liegt die Zahl der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, bei 3.549 bis 10.406 GKV-Versicherten pro Jahr. Aktuellen Marktforschungsdaten entnehmen wir, dass ca. 35% davon keine Kombinations-Chemotherapie erhalten und somit für eine Therapie mit FOLFIRI und Aflibercept nicht in Frage kommen [29]. Somit liegt die maximale Zahl an Patienten, für die eine Aflibercept-Therapie in Frage kommt, bei ca. 6.800. Zusätzlich müssen

die Kontraindikationen und die alternativen Therapieoptionen in dieser Situation (insbesondere Oxaliplatin- Vortherapie) berücksichtigt werden.

Die derzeitigen Schätzungen gehen hier von einem Anteil von 20% , also 1.350 Patienten, bei Markteintritt in 2013 aus; es erscheint vorstellbar, dass dieser Anteil bis 2017 auf 35%, also ca. 2.400 Patienten, ansteigen könnte.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund des für 2013 erwarteten Versorgungsanteils von 20% (1.350 Patienten) reduzieren sich die in 3.3.5 angegebenen GKV-relevanten Jahrestherapiekosten auf 30.054.550,50 € Bei einer erwarteten Steigerung des Marktanteiles auf 35% (2.400 Patienten) bis 2017 erhöhen sich die Jahrestherapiekosten auf 53.430.312,00 €

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsmodus und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Zulassungsstudie von Aflibercept und den aktuellen Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel entnommen. Diese wurden auf der Internetseite <http://www.fachinfo.de> heruntergeladen.

Die Preisinformationen basieren auf der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] sanofi-aventis groupe. A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of Aflibercept Once Every 2 Weeks versus Placebo in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MCRC) Treated with Irinotecan / 5-FU Combination (FOLFIRI) after Failure of an oxaliplatin based regimen. Clinical Study Report. 2011.
- [2] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intren Med. 1916;17:863-71.

- [3] Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. 2013 [15.01.2013]; Verfügbar unter: <http://www.lauer-taxe-online.de/>.
- [4] IMS PADDS. Database Viewer version 7.1.4. 2012.
- [5] Bendalis GmbH. Fachinformation BENDAFOLIN 10 mg/ml. 2012.
- [6] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) CAMPTO® 20 mg/ml. 2011.
- [7] sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.
- [8] Teva GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung. 2012.
- [9] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2011. 2011.
- [10] Erweiterter Bewertungsausschuss. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15./30. August 2012 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2013. 2012.
- [11] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Einzelleistungen und besonders förderungswürdige Leistungen 2013/1. 2013.
- [12] Kassenärztliche Vereinigung Bayern. Zusatzvereinbarung zu Vereinbarung über die qualifiziert ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2010.
- [13] Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Pseudonummern-Verzeichnis. 2013.
- [14] Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Symbolnummernverzeichnis Anlage III der Abrechnungsordnung der Kassenärztlichen Vereinigung Brandenburg. 2012.
- [15] Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung. 2013.
- [16] Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg. 2013.
- [17] Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Hessenspezifische Abrechnungsnummern. 2013.
- [18] Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern. Umsetzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten (Onkologie Vereinbarung). 2010.
- [19] Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen. 2012.
- [20] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Übersicht der Symbolnummern, die in den Verträgen der KV Nordrhein verwendet werden. 2013.
- [21] Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Spezielle Abrechnungsnummern im Bereich der KV Rheinland-Pfalz. 2013.
- [22] Kassenärztliche Vereinigung Saarland. Regionale Abrechnungsziffern. 2013.
- [23] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. Abrechnungshinweise der KV Sachsen. 2012.
- [24] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen. 2013.
- [25] Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. 1. Änderungsvereinbarung zur Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2012.
- [26] Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. Vereinbarung über die besonders qualifizierte ambulante onkologische Versorgung (Onkologie-Vereinbarung). 2009.
- [27] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe. KVWL Symbolnummern (SNR). 2013; Verfügbar unter: http://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/t_04/t4-09.htm.

- [28] Ratiopharm GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Ondansetron-ratiopharm®. 2011.
- [29] IPSOS EU Oncology Monitor. mCRC-Market Update MAT 09/2012. 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation für Aflibercept dargestellt [1].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zaltrap sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zaltrap, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 Stunde, beträgt 4 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einem FOLFIRI-Regime. Dies wird als ein Behandlungszyklus angesehen.

Das zu verwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan 180 mg/m² über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure (DL-racemisch) 400 mg/m² über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1 mittels eines Y-Konnektors, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-FU 400 mg/m², gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion 5-FU 2400 mg/m² über 46 Stunden.

Dieser Behandlungszyklus wird alle 2 Wochen wiederholt.

Die Behandlung mit Zaltrap sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassung

Die Behandlung mit Zaltrap ist aus folgenden Gründen abubrechen (siehe Abschnitt 4.4):

- starke Blutung,
- gastrointestinale (GI) Perforation,
- Fistelbildung,

- Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, oder Auftreten einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie,
- arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE),
- venöse thromboembolische Ereignisse, Grad 4 (einschließlich Lungenembolie),
- nephrotisches Syndrom oder thrombotische Mikroangiopathie (TMA),
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4),
- gestörte Wundheilung, die ein medizinisches Eingreifen erforderlich macht,
- posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (auch bekannt unter der Bezeichnung reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)).

Zaltrap sollte für eine Dauer von mindestens 4 Wochen vor der Durchführung einer geplanten Operation vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufschieben der Behandlung mit Zaltrap/FOLFIRI oder Dosisanpassung	
Neutropenie oder Thrombozytopenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Die Gabe von Zaltrap/FOLFIRI sollte verschoben werden, bis die Neutrophilenzahl bei $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder die Thrombozytenzahl bei $\geq 75 \times 10^9/l$ liegt.
Febrile Neutropenie oder neutropenische Sepsis	Die Irinotecan-Dosis sollte in den folgenden Zyklen um 15–20% verringert werden. Bei Wiederauftreten müssen auch die Dosierungen der 5-FU Bolus -und Dauerinfusion in den folgenden Zyklen um 20% verringert werden. Bei Wiederauftreten nach Dosisreduktion von Irinotecan und 5-FU sollte eine Senkung der Dosis von Zaltrap auf 2 mg/kg erwogen werden. Die Verwendung eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) ist in Betracht zu ziehen.
Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Zaltrap (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) (siehe Abschnitt 4.4)	Die Infusion sollte vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Reaktion abklingt. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika kann je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika erwogen werden.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Zaltrap/FOLFIRI sollte abgesetzt und eine angemessene medizinische Therapie eingeleitet werden.
Aufschieben der Behandlung mit Zaltrap und Dosisanpassung	
Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)	Zaltrap sollte vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist. Bei wiederholtem Auftreten einer schwerwiegenden Hypertonie sollte die Behandlung ausgesetzt werden, bis diese kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden.
Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)	Zaltrap sollte bei einer Proteinurie von ≥ 2 g pro 24 Stunden abgesetzt werden und kann bei einer Proteinurie von < 2 g pro 24 Stunden wieder fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von < 2 g pro 24 Stunden abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden.
Dosisänderung von FOLFIRI, wenn es zusammen mit Zaltrap verwendet wird	
Schwere Stomatitis und palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	Der 5-FU-Bolus sollte reduziert und die Infusionsdosis um 20% verringert werden.
Schwerer Durchfall	Die Irinotecan-Dosis sollte um 15–20% verringert werden. Wenn im folgenden Zyklus erneut schwerer Durchfall auftritt, sollten auch der 5-FU-Bolus und die Infusionsdosis um 20% reduziert werden. Wenn der schwere Durchfall nach beiden Dosisenkungen andauert, ist FOLFIRI abzusetzen. Behandlungen mit Arzneimitteln gegen Durchfall und zur Rehydratation können nach Bedarf eingesetzt werden.

Nähere Informationen zu zusätzlichen Toxizitäten in Zusammenhang mit Irinotecan, 5-FU und Folinsäure siehe entsprechende aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Besondere Populationen

Ältere Patienten

In der mCRC-Zulassungsstudie waren 28,2% der Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre alt und 5,4% der Patienten ≥ 75 Jahre alt. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von Zaltrap erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Es liegen keine spezifischen Studien zu Zaltrap bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung von Aflibercept erforderlich ist. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von Aflibercept bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung vor.

Nierenfunktionseinschränkung

Es liegen keine spezifischen Studien zu Zaltrap bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich ist. Es liegen sehr begrenzte Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor; daher sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms keinen relevanten Nutzen von Zaltrap bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zaltrap darf nur als intravenöse Infusion über die Dauer von 1 Stunde angewendet werden. Aufgrund der Hyperosmolalität (1.000 mosmol/kg) des Zaltrap-Konzentrats darf das unverdünnte Zaltrap-Konzentrat nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden. Zaltrap darf nicht als intravitreale Injektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme (Einmaldosis) bestimmt.

Verdünnte Zaltrap-Lösungen werden unter Verwendung eines Infusionssets, das einen 0,2-Mikron-Polyethersulfon-Filter enthält, verabreicht.

Die Infusionssets sollten aus einem der folgenden Materialien bestehen:

- Polyvinylchlorid (PVC) mit Diethylhexylphthalat (DEHP)
- DEHP-freies PVC mit Tri-Octyl-Trimellitat (TOTM)
- Polypropylen

- mit Polyethylen ausgekleidetem PVC
- Polyurethan

Aus Polyvinylidenfluorid (PVDF) oder Nylon hergestellte Filter dürfen nicht verwendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels beachtet werden müssen

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung am Auge/intravitreale Anwendung aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von Zaltrap (siehe Abschnitt 4.4).

Für Hinweise zu Gegenanzeigen in Zusammenhang mit Bestandteilen von FOLFIRI (Irinotecan, 5-FU und Folinsäure) siehe entsprechende aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko von Blutungen, einschließlich schwerwiegender und manchmal tödlicher Blutungsereignisse, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von GI Blutungen und anderen schweren Blutungen hin überwacht werden. Patienten mit schwerwiegender Blutung darf Aflibercept nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit einem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurden Thrombozytopenien beobachtet. Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Thrombozyten wird zu Beginn der Therapie, vor Beginn jedes Aflibercept-Zyklus und wenn es klinisch angemessen erscheint, empfohlen. Die Gabe von Zaltrap/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Thrombozytenzahl bei $\geq 75 \times 10^9/l$ liegt (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, wurden Fälle von GI Perforation, einschließlich tödlicher GI Perforation, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GI Perforation hin überwacht werden. Bei Patienten, die eine GI Perforation entwickeln, ist die Aflibercept-Behandlung abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Fistelbildung

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten kam es zu GI und nicht GI Fistelbildungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen sich Fisteln bilden, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bei Patienten, die mit einem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Grad 3-4 (darunter Hypertonie und ein Fall von essenzieller Hypertonie) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine vorbestehende Hypertonie muss ausreichend kontrolliert sein, bevor die Behandlung mit Aflibercept beginnen kann. Wenn die Hypertonie nicht entsprechend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Aflibercept nicht begonnen werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck während der Behandlung mit Aflibercept alle zwei Wochen zu kontrollieren, einschließlich vor jeder Anwendung oder wenn es klinisch angemessen erscheint. Bei Auftreten einer Hypertonie im Rahmen der Aflibercept-Behandlung sollte der Blutdruck mithilfe einer entsprechenden antihypertensiven Therapie kontrolliert und regelmäßig überwacht werden. Im Falle von schwerer Hypertonie sollte die Behandlung abgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden. Wenn die Hypertonie mit einer angemessenen antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann oder es zu einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie kommt, sollte Aflibercept dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie kann eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung verschlimmern. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung, wie koronarer Herzerkrankung oder kongestivem Herzversagen, in der Anamnese, die Zaltrap erhalten, müssen mit Vorsicht behandelt werden. Patienten mit kongestivem Herzversagen, NYHA-Klasse III oder IV, dürfen nicht mit Zaltrap behandelt werden.

Thrombotische und embolische Ereignisse

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

ATE (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken, Schlaganfall, Angina Pectoris, intrakardialen Thrombus, Myokardinfarkt, Arterienembolie und ischämischer Kolitis) wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen ATE auftreten, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

VTE, einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (selten tödlich), wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zaltrap ist bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen (einschließlich Lungenembolie) abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit TVT, Grad 3, sollten je nach klinischer Indikation mit Antikoagulanzen behandelt und die Aflibercept-Therapie sollte fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen, Grad 3 oder geringer, müssen engmaschig überwacht werden.

Proteinurie

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten wurden schwere Proteinurien, nephrotisches Syndrom und thrombotische Mikroangiopathie (TMA) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Proteinurie sollte vor jeder Aflibercept-Anwendung mittels Urin-Teststreifen und des Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin (UPCR) hinsichtlich ihrer Entwicklung oder Verschlechterung beobachtet werden. Bei Patienten mit einem UPCR >1 wird der 24-Stunden-Sammelurin untersucht.

Die Anwendung von Aflibercept sollte bei einem Proteinspiegel im Urin von ≥ 2 g/24 Stunden ausgesetzt und bei Werten von <2 g/24 Stunden wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von <2 g/24 Stunden abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom oder eine TMA entwickeln, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und neutropenische Komplikationen

Bei Patienten, die mit dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein verstärktes Auftreten von neutropenischen Komplikationen (febrile Neutropenie und neutropenische Infektion) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Differenzialblutbild wird vor Behandlungsbeginn und vor Beginn eines jeden Aflibercept-Zyklus empfohlen. Die Anwendung von Zaltrap/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Neutrophilenzahl bei $\geq 1,5 \times 10^9/l$ liegt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für neutropenische Komplikationen kann der therapeutische Einsatz von G-CSF beim ersten Auftreten einer Neutropenie Grad ≥ 3 und als Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Durchfall und Dehydratation

Bei Patienten, die mit dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von schwerem Durchfall beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Auf diesen wird je nach Bedarf mit einer Dosisanpassung des FOLFIRI-Regimes (siehe Abschnitt 4.2), Gabe von Antidiarrhoika und Rehydratation reagiert.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten beobachtet, die mit dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) sollte Aflibercept abgesetzt werden, und es sollten entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Auftreten einer leichten bis mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Zaltrap (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) sollte Aflibercept vorübergehend abgesetzt werden, bis die Reaktion abgeklungen ist. Es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika je nach klinischer Indikation eingeleitet werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine neuerliche Behandlung von Patienten mit zuvor aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sollte mit Vorsicht erfolgen, da bei Patienten trotz Prophylaxe, auch mit Kortikosteroiden, wiederholt Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden.

Wundheilungsstörungen

Aflibercept beeinträchtigte die Wundheilung in Tiermodellen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde beobachtet, dass Aflibercept die Wundheilung (Wunddehiszenz, Anastomosenleck) beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Aflibercept sollte mindestens 4 Wochen vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, dass mit Aflibercept erst mindestens 4 Wochen nach größeren operativen Eingriffen und nicht vor vollständiger Heilung der Operationswunde begonnen wird. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen, wie etwa einem zentralvenösen Zugang, einer Biopsie oder einer Zahnextraktion, kann die Behandlung mit Aflibercept begonnen/fortgesetzt werden, sobald die Wunde völlig abgeheilt ist. Bei Patienten mit gestörter Wundheilung, die eine medizinische Behandlung erfordert, sollte Aflibercept abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

In der Phase-III-Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurden keine Fälle von PRES beobachtet. In anderen Studien wurde PRES bei Patienten beobachtet, die mit Aflibercept als Monotherapie und in Kombination mit anderen Chemotherapien behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

PRES kann zusammen mit einem veränderten Geisteszustand, Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auftreten. Die Diagnose von PRES wird durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) bestätigt.

Bei Patienten, die PRES entwickeln, sollte Aflibercept abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Ältere Patienten über 65 Jahre hatten ein erhöhtes Risiko für Durchfall, Schwindel, Asthenie, Gewichtsverlust und Dehydratation. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, um schnell Anzeichen und Symptome für Durchfall und Dehydratation zu entdecken und zu behandeln und so das mögliche Risiko zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionseinschränkung

Es liegen sehr begrenzte Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung vor, die mit Aflibercept behandelt wurden. Für Aflibercept ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Performancestatus und Komorbiditäten

Patienten mit einem ECOG-Performancestatus ≥ 2 oder mit erheblichen Komorbiditäten können ein höheres Risiko für ein schlechteres Behandlungsergebnis haben und sollten engmaschig auf eine frühe klinische Verschlechterung überwacht werden.

Nicht zugelassene, intravitreale Anwendung

Zaltrap ist eine hyperosmotische Lösung, deren Formulierung nicht mit der intraokulären Umgebung kompatibel ist. Zaltrap darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Populationspharmakokinetische Untersuchungen und Vergleiche zwischen Studien ergaben keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Aflibercept und dem FOLFIRI-Regime.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Zaltrap eine Schwangerschaft zu vermeiden, und sollten über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sollten während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da die Angiogenese entscheidend für die Entwicklung des Fötus ist, kann die Hemmung der Angiogenese nach der Anwendung von Zaltrap unerwünschte Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben. Zaltrap sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen

das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Zaltrap schwanger wird, sollte sie über die mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien über den Einfluss von Zaltrap auf die Milchproduktion, dessen Vorhandensein in der Muttermilch oder dessen Auswirkungen auf das gestillte Kind durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zaltrap verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zaltrap zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Studien an Affen ist es wahrscheinlich, dass die männliche und weibliche Fertilität während der Behandlung mit Aflibercept beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zaltrap hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Patienten Symptome auftreten, die ihre Sehkraft, Konzentration oder Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollten sie darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zaltrap in Kombination mit FOLFIRI wurde an 1.216 bereits zuvor wegen metastasiertem kolorektalem Karzinom behandelten Patienten untersucht, von denen 611 Patienten mit Zaltrap 4 mg/kg alle zwei Wochen (ein Zyklus) und 605 Patienten mit Placebo/FOLFIRI im Rahmen einer Phase-III-Studie behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 9 Zyklen im Zaltrap/FOLFIRI-Regime.

Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade, Auftreten bei $\geq 20\%$), die um mindestens 2% häufiger im Zaltrap/FOLFIRI-Regime als im Placebo/FOLFIRI-Regime auftraten, waren in absteigender Reihenfolge (nach Häufigkeit) Leukopenie, Durchfall, Neutropenie, Proteinurie, erhöhter Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert, Stomatitis, Müdigkeit, Thrombozytopenie, erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert, Hypertonie, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Nasenbluten, Abdominalschmerz, Dysphonie, erhöhtes Serumkreatinin und Kopfschmerzen (siehe Tabelle 3-38).

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3-4 (Auftreten bei $\geq 5\%$), die um mindestens 2% häufiger im Zaltrap/FOLFIRI-Regime als im Placebo/FOLFIRI-Regime auftraten, waren in absteigender Reihenfolge (nach Häufigkeit) Neutropenie, Durchfall, Hypertonie, Leukopenie, Stomatitis, Müdigkeit, Proteinurie und Asthenie (siehe Tabelle 3-38).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem endgültigen Abbruch bei $\geq 1\%$ der mit Zaltrap/FOLFIRI behandelten Patienten führten, waren Gefäßerkrankungen (3,8%), einschließlich Hypertonie (2,3%), Infektionen (3,4%), Asthenie/Müdigkeit (1,6%, 2,1%), Durchfall (2,3%), Dehydratation (1%), Stomatitis (1,1%), Neutropenie (1,1%), Proteinurie (1,5%) und Lungenembolie (1,1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und auffällige Laborwerte, die bei Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-38 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen in Tabelle 3-38 sind entweder definiert als jegliche klinische Nebenwirkung oder als auffällige Laborwerte, die eine höhere Inzidenz mit $\geq 2\%$ (alle Schweregrade) in der Aflibercept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der mCRC-Studie haben, einschließlich derjenigen, die den Schwellenwert nicht erreichen, aber mit den Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Klasse übereinstimmen und in jeder Studie mit Aflibercept beobachtet worden sind. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wird nach NCI CTC, Version 3.0 (Grad $\geq 3 = G \geq 3$), eingestuft. Die Häufigkeiten beziehen sich auf alle Schweregrade und werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-38: Nebenwirkungen, beobachtet bei Patienten, die mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime in der mCRC-Studie behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
	Häufigkeit	Alle Schweregrade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion (1)	Infektion (1)
Häufig	neutropenische Infektion/Sepsis (1) Harnwegsinfektion Nasopharyngitis	neutropenische Infektion/Sepsis (1)
Gelegentlich		Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Leukopenie (2) Neutropenie (1), (2) Thrombozytopenie (2)	Leukopenie (2) Neutropenie (2)
Häufig	febrile Neutropenie	febrile Neutropenie Thrombozytopenie (2)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad ≥ 3
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Überempfindlichkeit (1)	
Gelegentlich		Überempfindlichkeit (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Appetit vermindert Gewichtsverlust	
Häufig	Dehydratation (1)	Dehydratation (1) Appetit vermindert Gewichtsverlust
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	
Häufig		Kopfschmerzen
Gelegentlich	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig	Hypertonie (1) Blutung (1)	Hypertonie
Häufig	arterielle Thromboembolie (1) venöse Thromboembolie (1)	arterielle Thromboembolie (1) venöse Thromboembolie (1) Blutung (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Sehr häufig	Dyspnoe Epistaxis Dysphonie	
Häufig	Schmerzen im Oropharynx Rhinorrhö	
Gelegentlich		Dyspnoe Epistaxis Dysphonie Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Durchfall (1) Stomatitis Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch	Durchfall (1) Stomatitis

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad ≥ 3
Häufig	Rektalblutung Fistel (1) Stomatitis aphthosa Hämorrhoiden Proktalgie Zahnschmerzen	Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch
Gelegentlich	GI Perforation (1)	GI Perforation (1) Rektalblutung Fistel (1) Stomatitis aphthosa Proktalgie
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	erhöhte AST (2) erhöhte ALT (2)	
Häufig		erhöhte AST (2) erhöhte ALT (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom	
Häufig	Hauthyperpigmentierung	palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom
Gelegentlich	gestörte Wundheilung (1)	gestörte Wundheilung (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Sehr häufig	Proteinurie (1), (3) erhöhtes Serumkreatinin	
Häufig		Proteinurie (1), (3)
Gelegentlich	nephrotisches Syndrom (1) thrombotische Mikroangiopathie (1)	nephrotisches Syndrom (1) thrombotische Mikroangiopathie (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Schwächezustände	Schwächezustände
Hinweis: Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA, Version MEDDRA13.1, aufgelistet und gemäß NCI CTC, Version 3.0, bewertet.		
(1) Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ in diesem Abschnitt.		
(2) Basierend auf Laborwerten (Prozentzahlen von Patienten mit Laboruntersuchungen).		
(3) Zusammenstellung von klinischen und Labordaten.		
(4) Nicht in der mCRC-Studie beobachtet; PRES wurde jedoch bei Patienten beobachtet, die in anderen Studien mit Aflibercept als Monotherapie oder in Kombinationen mit anderen Chemotherapien als FOLFIRI behandelt wurden.		

In der mCRC-Zulassungsstudie traten bei $\geq 20\%$ der Patienten Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Alopezie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte und Hyperbilirubinämie auf. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar und der Unterschied zwischen den Gruppen hat $\geq 2\%$ des Vorkommens unter dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime nicht überschritten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutung

Patienten, die mit Zaltrap behandelt werden, weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko, einschließlich schwerwiegender und manchmal tödlicher Blutungsereignisse auf. In der mCRC-Zulassungsstudie wurden bei 37,8% der Patienten, die mit dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, Blutungsereignisse (alle Schweregrade) beobachtet, im Vergleich zu 19,0% der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Die häufigste Blutungsform war leichtes (Grad 1–2) Nasenbluten bei 27,7% der Patienten unter Zaltrap/FOLFIRI. Blutungen Grad 3–4, einschließlich Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Hämaturie und Blutungen nach der Behandlung, wurden bei 2,9% der Patienten unter Zaltrap/FOLFIRI beobachtet, im Vergleich zu 1,7% der Patienten, die das Placebo/FOLFIRI-Regime erhielten. In anderen Studien kam es zu schweren intrakraniellen Blutungen und Lungenblutungen/Hämoptysis, einschließlich tödlicher Ereignisse, bei mit Zaltrap behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Perforation

Bei Patienten, die mit Zaltrap behandelt wurden, wurden Fälle von GI Perforation, einschließlich tödlicher GI Perforation, beobachtet. In der mCRC-Zulassungsstudie wurden bei 3 von 611 (0,5%) der mit dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime behandelten Patienten GI Perforationen (alle Schweregrade) beobachtet, im Vergleich zu 3 von 605 (0,5%) der Patienten unter Placebo/FOLFIRI. Bei allen 3 Patienten (0,5%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 2 Patienten (0,3%) mit Placebo/FOLFIRI-Regime handelte es sich dabei um gastrointestinale Perforationen Grad 3–4. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolonrektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für gastrointestinale Perforationen (alle Schweregrade) bei 0,8% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,3% bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,8% der mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,2% der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um gastrointestinale Perforationen Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Fistelbildung

Bei mit Zaltrap behandelten Patienten kam es zu GI und nicht GI Fistelbildungen. In der mCRC-Zulassungsstudie wurden bei 9 von 611 (1,5%) der Patienten unter Zaltrap/FOLFIRI Fisteln (anal, enterovesikal, enterokutan, kolovaginal und intestinal) beobachtet, im Vergleich zu 3 von 605 (0,5%) der mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelten Patienten. Bei 2 der mit Zaltrap behandelten Patienten (0,3%) und bei 1 mit Placebo behandelten Patienten (0,2%) entwickelten sich gastrointestinale Fisteln Grad 3. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolonrektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz

für Fisteln (alle Schweregrade) bei 1,1% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,2% bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,2% der mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,1% der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um Fisteln Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie

In der mCRC-Zulassungsstudie wurde Hypertonie (alle Schweregrade) bei 41,2% der mit Zaltrap/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 10,7% der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Bei Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime wurde ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Grad 3–4 (darunter Hypertonie und ein Fall von essenzieller Hypertonie), beobachtet. Bei 1,5% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime und bei 19,1% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime wurde Grad-3-Hypertonie (die eine Anpassung der momentanen antihypertensiven Therapie oder eine Behandlung mit mehr als einem Arzneimittel erforderlich machte) beobachtet. Bei 1 Patienten (0,2%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat eine Grad-4-Hypertonie (hypertensive Krise) auf. Unter den Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime, die eine Hypertonie der Grade 3–4 entwickelten, setzte diese bei 54% von ihnen während der ersten beiden Behandlungszyklen ein (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombotische und embolische Ereignisse

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurden ATE (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke, Schlaganfall, Angina Pectoris, intrakardialen Thrombus, Myokardinfarkt, arterielle Embolie und ischämischer Kolitis) bei 2,6% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 1,5% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet. Bei 11 Patienten (1,8%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 3 Patienten (0,5%) mit Placebo/FOLFIRI-Regime handelte es sich dabei um Ereignisse der Grade 3–4. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für ATE (alle Schweregrade) bei 2,3% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 1,7% bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 1,7% der mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 1,0% der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um ATE Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Venöse thromboembolische Ereignisse

Zu venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) gehören tiefe Venenthrombose und Lungenembolie. In der mCRC-Zulassungsstudie traten bei 9,3% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime VTE aller Schweregrade auf, im Vergleich zu 7,3% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 7,9% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime traten VTE der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 6,3% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 4,6% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat eine Lungenembolie auf, im Vergleich zu 3,5% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. In allen drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (kolorektale, Pankreas- und

Lungenkarzinompopulationen) betrug das Vorkommen von VTE (alle Schweregrade) 7,1% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und 7,1% bei Patienten, die Placebo erhielten.

Proteinurie

In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurde Proteinurie (festgestellt aufgrund von klinischen Daten und Labordaten) bei 62,2% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu 40,7% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet. Bei 7,9% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat Proteinurie der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 1,2% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Das nephrotische Syndrom trat bei 2 Patienten (0,5%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime auf und bei keinem Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 1 Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime, der an Proteinurie und Hypertonie litt, wurde eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) diagnostiziert. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für ein nephrotisches Syndrom (alle Schweregrade) bei 0,5% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,1% bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie und neutropenische Komplikationen

In der mCRC-Zulassungsstudie wurde Neutropenie (alle Schweregrade) bei 67,8% der mit Zaltrap/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 56,3% der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Bei 36,7% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat Neutropenie der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 29,5% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Die häufigste neutropenische Komplikation der Grade 3–4 war das Auftreten von febriler Neutropenie bei 4,3% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu 1,7% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 1,5% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 1,2% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime kam es zu einer neutropenischen Infektion/Sepsis der Grade 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen

Infektionen traten häufiger bei Patienten auf, die das Zaltrap/FOLFIRI-Regime erhielten (46,2% alle Schweregrade; 12,3% Grad 3–4), als bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime (32,7% alle Schweregrade; 6,9%, Grad 3–4); dazu gehörten Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektion an der Katheterstelle und Zahninfektion.

Durchfall und Dehydratation

In der mCRC-Zulassungsstudie wurde Durchfall (alle Schweregrade) bei 69,2% der mit Zaltrap/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 56,5% der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Dehydratation (alle Schweregrade) wurde bei 9,0% der mit Zaltrap/FOLFIRI behandelten Patienten und bei 3,0% der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet. Bei 19,3% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat Durchfall der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 7,8% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 4,3% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime trat Dehydratation der Grade

3–4 auf, im Vergleich zu 1,3% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei 0,3% der Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 0,5% der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wundheilungsstörungen

Die Behandlung mit Zaltrap wird mit einem Risiko für Wundheilungsstörungen assoziiert (Wunddehiszenz, Anastomosolenck). In der mCRC-Zulassungsstudie wurden bei 3 Patienten (0,5%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime und bei 5 Patienten (0,8%) mit Placebo/FOLFIRI-Regime Wundheilungsstörungen beobachtet. Bei 2 Patienten (0,3%) mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime wurden Wundheilungsstörungen, Grad 3, beobachtet, wohingegen dies bei keinem der Patienten unter dem Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet wurde. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für Wundheilungsstörungen (alle Schweregrade) bei 0,5% bei mit Zaltrap behandelten Patienten und bei 0,4% bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,2% der mit Zaltrap behandelten Patienten und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt, handelte es sich dabei um Wundheilungsstörungen Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

In der Phase-III-Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten wurde kein PRES beobachtet. In anderen Studien wurde PRES bei Patienten beobachtet, die Zaltrap als Monotherapie (0,5%) und in Kombination mit anderen Chemotherapien erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen und auffällige Laborwerte wurden mit einem $\geq 5\%$ igen Unterschied (alle Schweregrade) bei Patienten unter dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime gegenüber Patienten, die mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, beobachtet

Die folgenden Nebenwirkungen und auffälligen Laborwerte wurden mit einem mindestens 5%igen Unterschied (alle Schweregrade) bei Patienten unter dem Zaltrap/FOLFIRI-Regime gegenüber Patienten, die mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, beobachtet (in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit): Leukopenie (78,3% versus 72,4%, alle Schweregrade; 15,6% versus 12,2%, Grad 3–4), erhöhter AST-Wert (57,5% versus 50,2%, alle Schweregrade; 3,1% versus 1,7%, Grad 3–4), Stomatitis (50,1% versus 32,9%, alle Schweregrade; 12,8% versus 4,6%, Grad 3–4), Ermüdung (47,8% versus 39,0%, alle Schweregrade; 12,6% versus 7,8%, Grad 3–4), Thrombozytopenie (47,4% versus 33,8%, alle Schweregrade; 3,3% versus 1,7%, Grad 3–4), erhöhter ALT-Wert (47,3% versus 37,1%, alle Schweregrade; 2,7% versus 2,2%, Grad 3–4), verminderter Appetit (31,9% versus 23,8%, alle Schweregrade; 3,4% versus 1,8%, Grad 3–4), Gewichtsverlust (31,9% versus 14,4%, alle Schweregrade; 2,6% versus 0,8%, Grad 3–4), Dysphonie (25,4% versus 3,3%, alle Schweregrade; 0,5% versus 0, Grad 3–4), Kopfschmerzen (22,3% versus 8,8%, alle Schweregrade; 1,6% versus 0,3%, Grad 3–4), Asthenie (18,3% versus 13,2%, alle

Schweregrade; 5,1% versus 3,0%, Grad 3–4), palmoplantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (11,0% versus 4,3%, alle Schweregrade; 2,8% versus 0,5%, Grad 3–4) und Hauthyperpigmentierung (8,2% versus 2,8%, alle Schweregrade; 0 versus 0, Grad 3–4).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten waren von 611 Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime 172 (28,2%) ≥ 65 und < 75 Jahre alt und 33 (5,4%) waren ≥ 75 Jahre alt. Bei älteren Patienten (mindestens 65 Jahre) ist das Auftreten von Nebenwirkungen möglicherweise wahrscheinlicher. Das Auftreten von Durchfall, Schwindelgefühl, Asthenie, Gewichtsabnahme und Dehydratation lag bei älteren Patienten um $\geq 5\%$ höher als bei jüngeren. Ältere Patienten müssen engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Durchfall und potenzieller Dehydratation überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Unter den Patienten, die Zaltrap erhielten, erwiesen sich in drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien die Nebenwirkungen bei Patienten, die bei Baseline eine leichte Nierenfunktionsstörung aufwiesen (N = 352), als vergleichbar mit denen bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (N = 642). Die Anzahl von Patienten mit mittelschwerer/schwerer Nierenfunktionsstörung bei Baseline (N = 49), die mit Zaltrap behandelt wurden, war begrenzt. Bei diesen Patienten waren die Ereignisse, die nicht im Zusammenhang mit den Nieren standen, generell vergleichbar zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und ohne Nierenfunktionsstörung, mit Ausnahme einer $>10\%$ höheren Inzidenz von Dehydratation (alle Schweregrade) (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Zaltrap ein Potenzial für Immunogenität.

Generell wurde in allen klinischen onkologischen Studien ein ähnliches Vorkommen von Reaktionen (nach Baseline) auf gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper (anti-drug antibody – ADA) mit niedrigem Titerwert bei den ADA-Assays sowohl bei mit Placebo als auch mit Zaltrap behandelten Patienten beobachtet (3,3% bzw. 3,8%). Antikörper-Reaktionen auf Aflibercept mit hohem Titerwert wurden bei keinem Patienten nachgewiesen. Insgesamt 17 mit Zaltrap behandelte Patienten (1,6%) und 2 placebobehandelte Patienten (0,2%) erhielten auch ein positives Ergebnis im Test über neutralisierende Antikörper. In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten war das Verhältnis an positiven Reaktionen in den ADA-Assays bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime höher (18/526 [3,4%]) als bei Patienten mit Zaltrap/FOLFIRI-Regime (8/521 [1,5%]). In der Zulassungsstudie bei mCRC-Patienten gab es auch in den Tests über neutralisierende Antikörper bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime mehr positive Ergebnisse (2/526 [0,38%]) als bei Patienten mit

Zaltrap/FOLFIRI-Regime (1/521 [0,19%]). Es wurde keine Wirkung auf das pharmakokinetische Profil von Aflibercept bei Patienten mit positiven Ergebnissen in den Immunogenitätstests beobachtet.

Wenn man die ähnlichen ADA-Assay-Ergebnisse bei Patienten, die Placebo bzw. Zaltrap erhielten, berücksichtigt, wird das tatsächliche Vorkommen von Immunogenität mit Zaltrap, basierend auf diesen Tests, wahrscheinlich überschätzt.

Immunogenitätsdaten hängen stark von der Sensitivität und der Genauigkeit des Assays ab. Außerdem kann das beobachtete Vorkommen von Antikörper-Positivität in einem Assay durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie etwa Umgang mit den Proben, Timing der Probenentnahme, Begleitarmittel und zugrunde liegende Krankheiten. Aus diesen Gründen kann der Vergleich zwischen dem Auftreten von Antikörpern bei Zaltrap und dem Auftreten von Antikörpern bei anderen Produkten täuschen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten zur Sicherheit von Aflibercept erhältlich, wenn es in Dosen von mehr als 7 mg/kg alle zwei Wochen oder 9 mg/kg alle drei Wochen gegeben wird. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei diesen Dosierungen waren ähnlich wie bei therapeutischer Dosierung.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung von Zaltrap. Fälle von Überdosierungen sollten mithilfe von entsprechenden unterstützenden Maßnahmen, insbesondere in Hinsicht auf die Überwachung und die Behandlung von Hypertonie und Proteinurie, gehandhabt werden. Der Patient sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht verbleiben, um so etwaige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre.

Nach Verdünnung im Infusionsbeutel

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und für 8 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht

überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und gültigen aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zaltrap ist ein steriles, konservierungsmittelfreies und nicht pyrogenes Konzentrat. Aus diesem Grund sollte die Infusionslösung von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung von Verfahren zur sicheren Handhabung und aseptischen Methoden zubereitet werden.

Zaltrap ist mit Vorsicht zu handhaben; dabei sind die Verwendung von Sicherheitsbehältern, persönlicher Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) und das Zubereitungsverfahren zu berücksichtigen.

Herstellung der Infusionslösung

- Kontrollieren Sie die Zaltrap-Durchstechflasche vor der Verwendung. Die Konzentratlösung muss klar sein und darf keine Partikel aufweisen.
- Je nach der erforderlichen Dosis für den Patienten entnehmen Sie die notwendige Menge von Zaltrap-Konzentrat aus der Durchstechflasche. Für die Herstellung der Infusionslösung kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein.
- Verdünnen Sie es bis zum Erreichen der erforderlichen Verabreichungsmenge mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung zur Herstellung von Infusionslösungen. Die Konzentration der fertigen Zaltrap-Lösung für die intravenöse Infusion sollte sich im Bereich von 0,6 mg/ml bis 8 mg/ml Aflibercept befinden.
- Es sollten Infusionsbeutel aus PVC mit DEHP oder aus Polyolefin verwendet werden.
- Die verdünnte Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Wenn Verfärbungen oder Partikel beobachtet werden, sollte die rekonstituierte Lösung entsorgt werden.
- Zaltrap ist eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Stechen Sie nach dem ersten Einstich nicht erneut in die Durchstechflasche. Nicht verwendetes Konzentrat muss entsorgt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Es ist für Aflibercept kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) werden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) vom 15.11.2012 [3] beschrieben und sind im EPAR veröffentlicht:

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypertonie	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Eine vorbestehende Hypertonie muss ausreichend kontrolliert sein, bevor die Behandlung mit Aflibercept beginnen kann. Wenn die Hypertonie nicht entsprechend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Aflibercept nicht begonnen werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck während der Behandlung mit Aflibercept alle zwei Wochen zu kontrollieren, einschließlich vor jeder Anwendung oder wenn es klinisch angemessen erscheint. Bei Auftreten einer Hypertonie im Rahmen der Aflibercept-Behandlung sollte der Blutdruck mithilfe einer entsprechenden antihypertensiven Therapie kontrolliert und regelmäßig überwacht werden. Im Falle von schwerer Hypertonie sollte die Behandlung abgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden. Wenn die Hypertonie mit einer angemessenen antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann oder es zu einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie kommt, sollte Aflibercept dauerhaft abgesetzt werden. Hypertonie kann eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung verschlimmern.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, wird Hypertonie als eine sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Proteinurie/Nephrotisches Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Eine Proteinurie sollte vor jeder Aflibercept-Anwendung mittels Urin-Teststreifen und des Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin (UPCR) hinsichtlich ihrer Entwicklung oder Verschlechterung beobachtet werden. Bei Patienten mit einem UPCR ≥ 1 wird der 24-Stunden-Sammelurin untersucht.</p> <p>Die Anwendung von Aflibercept sollte bei einem Proteinspiegel im Urin von ≥ 2 g/24 Stunden ausgesetzt und bei Werten von < 2 g/24 Stunden wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von < 2 g/24 Stunden abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom oder eine TMA entwickeln, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, wird Proteinurie als eine sehr häufige Nebenwirkung und das nephrotische Syndrom als eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Blutungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von GI Blutungen und anderen schweren Blutungen hin überwacht werden. Patienten mit schwerwiegender Blutung darf Aflibercept nicht gegeben werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden Blutungen und Epistaxis als sehr häufige Nebenwirkungen und Rektalblutung als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanz *, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Bei Patienten, bei denen ATE auftreten, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden arterielle thromboembolische Ereignisse als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Venöse thromboembolische Ereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„VTE, einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (selten tödlich), wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet.</p> <p>Zaltrap ist bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen (einschließlich Lungenembolie) abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit TVT, Grad 3, sollten je nach klinischer Indikation mit Antikoagulantien behandelt und die Aflibercept-Therapie sollte fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen, Grad 3 oder geringer, müssen engmaschig überwacht werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden venöse thromboembolische Ereignisse als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>
GI Perforation	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GI Perforation hin überwacht werden. Bei Patienten, die eine GI Perforation entwickeln, ist die Aflibercept-Behandlung abzubrechen.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden GI Perforationen als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Fisteln (gastrointestinaler oder nicht-gastrointestinaler Ursprung)	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Bei Patienten, bei denen sich Fisteln bilden, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden Fisteln als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„PRES kann zusammen mit einem veränderten Geisteszustand, Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auftreten. Die Diagnose von PRES wird durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) bestätigt.</p> <p>Bei Patienten, die PRES entwickeln, sollte Aflibercept abgesetzt werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, wird PRES als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom oder eine TMA entwickeln, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, wird eine thrombotische Mikroangiopathie als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „Überempfindlichkeit gegen Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile“ wird in den Gegenanzeigen aufgeführt.</p> <p>„Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) sollte Aflibercept abgesetzt werden, und es sollten entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden.“</p> <p>„Bei Auftreten einer leichten bis mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Zaltrap (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) sollte Aflibercept vorübergehend abgesetzt werden, bis die Reaktion abgeklungen ist. Es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika je nach klinischer Indikation eingeleitet werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika in Betracht gezogen werden. Eine neuerliche Behandlung von Patienten mit zuvor aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sollte mit Vorsicht erfolgen, da bei Patienten trotz Prophylaxe, auch mit Kortikosteroiden, wiederholt Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden Überempfindlichkeitsreaktionen als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
gestörte Wundheilung	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Aflibercept sollte mindestens 4 Wochen vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden.“</p> <p>„Es wird empfohlen, dass mit Aflibercept erst mindestens 4 Wochen nach größeren operativen Eingriffen und nicht vor vollständiger Heilung der Operationswunde begonnen wird. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen, wie etwa einem zentralvenösen Zugang, einer Biopsie oder einer Zahnextraktion, kann die Behandlung mit Aflibercept begonnen/fortgesetzt werden, sobald die Wunde völlig abgeheilt ist. Bei Patienten mit gestörter Wundheilung, die eine medizinische Behandlung erfordert, sollte Aflibercept abgesetzt werden.“</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, wird gestörte Wundheilung als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<p>erhöhte Chemotherapie-assoziierte Toxizität die Blutbildung (einschließlich Neutropenie und neutropenischen Komplikationen und Thrombozytopenie), oder den Gastrointestinaltrakt (einschließlich Diarrhoe und den Komplikationen einer Dehydratation) oder die Haut und das subkutane Gewebe (einschließlich Stomatitis und palmaoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom) betreffend</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie</p>	<p>Routinemäßig: Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Differenzialblutbild wird vor Behandlungsbeginn und vor Beginn eines jeden Aflibercept-Zyklus empfohlen. Die Anwendung von Zaltrap/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Neutrophilenzahl bei $\geq 1,5 \times 10^9/l$ liegt. Bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für neutropenische Komplikationen kann der therapeutische Einsatz von G-CSF beim ersten Auftreten einer Neutropenie Grad ≥ 3 und als Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden.“ „Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Thrombozyten wird zu Beginn der Therapie, vor Beginn jedes Aflibercept-Zyklus und wenn es klinisch angemessen erscheint, empfohlen. Die Gabe von Zaltrap/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Thrombozytenzahl bei $\geq 75 \times 10^9/l$ liegt.“ „Auf diesen wird je nach Bedarf mit einer Dosisanpassung des FOLFIRI-Regimes, Gabe von Antidiarrhoika und Rehydratation reagiert.“ „Ältere Patienten über 65 Jahre hatten ein erhöhtes Risiko für Durchfall, Schwindel, Asthenie, Gewichtsverlust und Dehydratation. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, um schnell Anzeichen und Symptome für Durchfall und Dehydratation zu entdecken und zu behandeln und so das mögliche Risiko zu reduzieren.“ „Eine Dosisänderung von FOLFIRI wird bei schwerer Stomatitis und palmoplantarem Erythrodysästhesie-Syndrom empfohlen.“ In der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, werden Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie als sehr häufige Nebenwirkungen und neutropenische Infektion/Sepsis gestörte Wundheilung als häufige Nebenwirkung aufgeführt. Stomatitis, Durchfall und palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom werden als sehr häufige, Dehydratation als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige mögliche Risiken		
Off-Label-Verwendung (z. B. intravitreal)	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Drug Utilisation Study	<p>Routinemäßig: Fachinformation, Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „Zaltrap sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.“ „Zaltrap darf nur als intravenöse Infusion über die Dauer von 1 Stunde angewendet werden.“ „Zaltrap ist kontraindiziert für eine Anwendung am Auge/intravitreale Anwendung aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von Zaltrap.“ „Zaltrap ist eine hyperosmotische Lösung, deren Formulierung nicht mit der intraokulären Umgebung kompatibel ist. Zaltrap darf nicht als intravitreale Injektion gegeben werden.“</p> <p>Zusätzlich: Eine geeignete Angabe ist auf der Verpackung (Faltschachtel und Durchstechflasche) vermerkt: „Nur zur intravenösen Anwendung.“</p>
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz* Verwendung eines speziellen Vordruckes zur Dokumentation der Schwangerschaft und der Geburt (Anhang 5 zum RMP V 1.3)	<p>Routinemäßig: Spezifische Labeling Aussagen in der Fachinformation, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit „Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Zaltrap eine Schwangerschaft zu vermeiden, und sollten über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sollten während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.“ „Zaltrap sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Zaltrap schwanger wird, sollte sie über die mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden.“</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
kardiale Dysfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	Routinemäßig: Fachinformation, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „Patienten mit einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung, wie koronarer Herzerkrankung oder kongestivem Herzversagen, in der Anamnese, die Zaltrap erhalten, müssen mit Vorsicht behandelt werden. Patienten mit kongestivem Herzversagen, NYHA-Klasse III oder IV, dürfen nicht mit Zaltrap behandelt werden.“
Osteonekrose	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.
verzögerte Frakturheilung	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.
Exostose	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige fehlende Information		
Sicherheit in Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung steht: „Es liegen keine spezifischen Studien zu Zaltrap bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion vor.“ „Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich ist. Es liegen sehr begrenzte Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor; daher sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden.“</p> <p>Der Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften gibt Informationen über Nierenfunktionsstörung.</p>
Sicherheit in Patienten mit Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung steht: „Es liegen keine spezifischen Studien zu Zaltrap bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor.“ „Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung von Aflibercept erforderlich ist. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von Aflibercept bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung vor.“</p> <p>Der Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften gibt Informationen über Leberfunktionsstörung.</p>
Sicherheit in älteren Patienten (≥65 Jahre)	Routinemäßige Pharmakovigilanz*, Beobachtungsstudie	<p>Routinemäßig:</p> <p>In der Fachinformation, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung steht: „Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von Zaltrap erforderlich.“</p> <p>Zusätzlich enthält Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung spezifische Empfehlungen, wie folgt: „Ältere Patienten über 65 Jahre hatten ein erhöhtes Risiko für Durchfall, Schwindel, Asthenie, Gewichtsverlust und Dehydratation. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, um schnell Anzeichen und Symptome für Durchfall und Dehydratation zu entdecken und zu behandeln und so das mögliche Risiko zu reduzieren.“</p>

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Sicherheit in nicht-kaukasischen Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz, Beobachtungsstudie	Die Fachinformation enthält keine spezifischen Empfehlungen über die Anwendung von Aflibercept in nicht-kaukasischen Patienten. Der Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften der Fachinformation gibt an, dass es keinen Effekt der ethnischen Zugehörigkeit die Pharmakokinetik von freiem Aflibercept gab.
Sicherheit in Kindern und Jugendlichen	Routinemäßige Pharmakovigilanz*	Routinemäßig: Der Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformation gibt an, dass es im Anwendungsgebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms keinen relevanten Nutzen von Zaltrap bei Kindern und Jugendlichen gibt.
Sicherheit in schwangeren und stillenden Frauen und fortpflanzungsfähigen Männern	Routinemäßige Pharmakovigilanz*	Routinemäßig: Fachinformation, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit „Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Zaltrap eine Schwangerschaft zu vermeiden, und sollten über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sollten während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.“ „Zaltrap sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Zaltrap schwanger wird, sollte sie über die mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden.“ „Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zaltrap verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zaltrap zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.“
Sicherheit in der Langzeitanwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanz, Beobachtungsstudie	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.
Sicherheit in Patienten mit ECOG ≥ 2	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.

Risiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Sicherheit in Patienten mit einer Immunantwort auf Aflibercept	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Es gibt keine spezifischen Empfehlungen.

* wird in einem kumulativen Review in jedem Periodic Safety Update Report (PSUR) enthalten sein

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Im Rahmen von Pharmakovigilanzaktivitäten werden zwei Studien durchgeführt, um wichtige, sicherheitsrelevante Informationen in Bezug auf bestimmte Patientenpopulationen, wie z. B. ältere Patienten, und einem möglichen off-label use zu erhalten [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation und dem EU-Risk-Management-Plan für Aflibercept entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Assessment report Zaltrap International non-proprietary name: aflibercept Procedure No. EMEA/H/C/002532. 2012.
- [3] sanofi-aventis groupe. EU-Risk Management Plan Zaltrap® 25mg/mL concentrate for solution for infusion (aflibercept). RMP Nr. 1.3. 2012.