

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-5: Suchbegriffe zur Handrecherche in der ROTE LISTE®	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Regorafenib auf transmembranäre Rezeptorkinasen und intrazelluläre, zytoplasmatische Kinasen (1)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
BSC	Best Supportive Care
CORRECT	Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase III-Studie)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
KRK	Kolorektalkarzinom
MAPK	Mikrotubulus-aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-activated protein Kinase / Extracellular signal-regulated Kinase
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
RAS	Rat Sarcoma
RET	REarranged during Transfection (Tyrosinkinase-Rezeptor)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
STK	Serin-Threoninkinase
TIE2	Endothelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor 2

Abkürzung	Bedeutung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Regorafenib
Handelsname:	Stivarga® 40 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XE21

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
-	EU/1/13/858/001	40 mg	28 Filmtabletten
04368843	EU/1/13/858/002	40 mg	3 x 28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Regorafenib ist ein kleinmolekulares, oral zu applizierendes Arzneimittel, das multiple Proteinkinasen wirksam blockiert. Diese spielen in den drei Hauptprozessen des Tumorwachstums - der Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße aus vorbestehenden Blutgefäßen), der Onkogenese (Entstehung und Vermehrung von [malignen] Tumorzellen) und der Interaktion mit dem Stroma (unterstützendes Zwischengewebe von Organen) - eine wichtige Rolle. Somit inhibiert Regorafenib die Proliferation (Wachstum / Vermehrung von Zellen) des Tumors und die Progression der Erkrankung (1, 2).

Im Einzelnen wirkt der Multikinase-Inhibitor Regorafenib hemmend auf angiogene¹ (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 und TIE2) und onkogene² (KIT, RET, RAF-1, BRAF und BRAF^{V600E}) Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) bzw. Serin-Threoninkinasen (STK) sowie auf RTK, die das Mikromilieu des Tumors und dessen Progression beeinflussen (*Platelet-derived Growth Factor Receptor* [PDGFR], *Fibroblast Growth Factor Receptor* [FGFR]). Regorafenib hemmt somit die Signalwege von Tumorzellen, Endothelzellen und der Tumorgefäße sowie der den Tumor umgebenden Stromazellen (siehe Abbildung 1) (1).

¹ VEGFR: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor), TIE2: Endothelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor 2

² KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor, RET: *REarranged during Transfection* (Tyrosinkinase-Rezeptor), RAF-1: *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein-1*, BRAF: *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein*

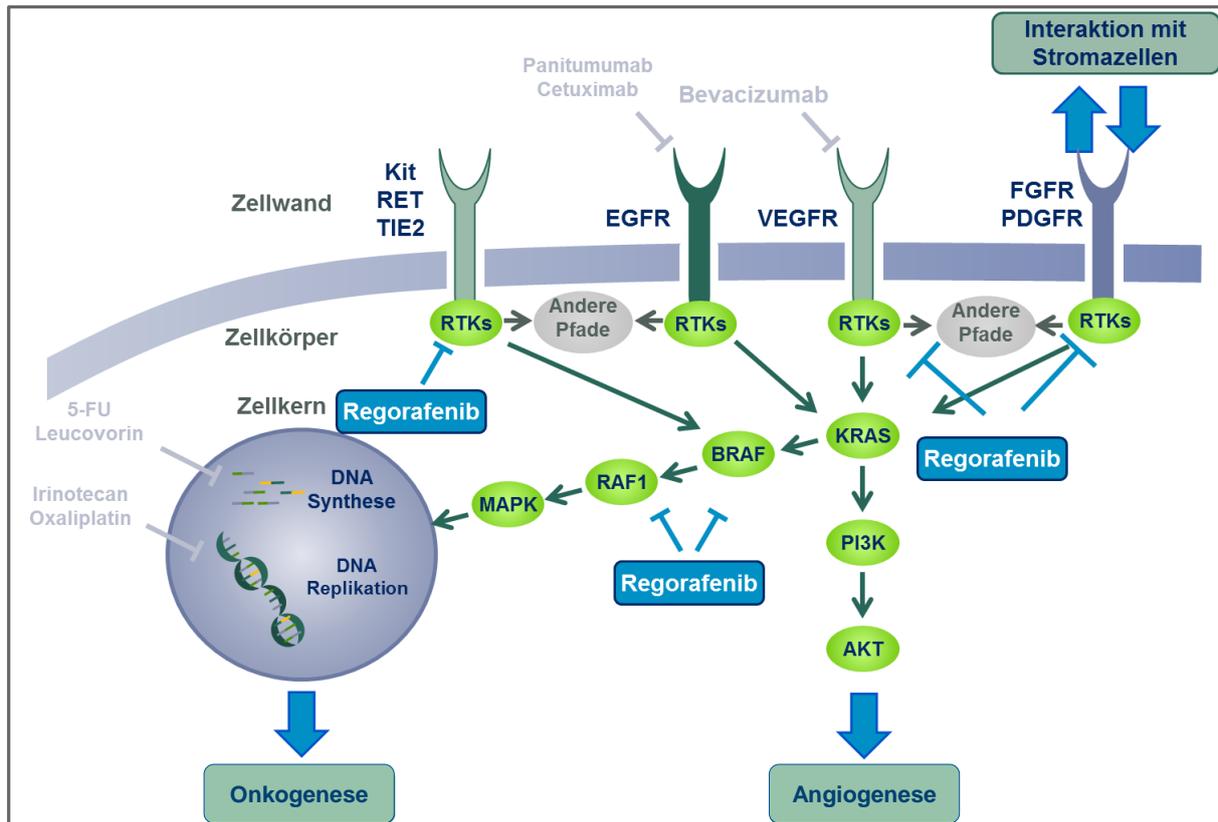


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Regorafenib auf transmembranäre Rezeptorkinasen und intrazelluläre, zytoplasmatische Kinasen (1)

Die Angiogenese spielt beim Tumorwachstum sowie der Tumorzell-Proliferation und -Invasion eine essentielle Rolle, da diese Prozesse Nährstoffe und Sauerstoff benötigen (3, 4). Sie beruht auf der Aktivierung bestimmter Signalwege in den Endothelzellen. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF, engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) wird unter anderem von Tumorzellen abgegeben und ist ein wesentlicher Motor der Tumor-Angiogenese (3, 4). Die Hauptwirkungen des VEGF auf die Gefäßneubildung im Tumor werden von der RTK VEGFR2 vermittelt. Der RAS/MAPK³-Signalweg fördert sowohl die Proliferation von Tumorzellen als auch die Angiogenese in Tumoren.

Wie zuvor bereits erwähnt, inhibiert Regorafenib bestimmte Signalwege an multiplen membranständigen und intrazellulären Kinasen. Es bindet und inhibiert die proangiogenen, transmembranären RTK der VEGFR-Familie (VEGFR1, -2, -3) sowie den proangiogenen TIE2. Des Weiteren zeigt Regorafenib eine hohe Affinität zu RAF-1 und BRAF sowie seiner mutierten Form BRAF^{V600E} und hemmt darüber die intrazelluläre Signalkaskade des RAS/RAF/MEK/ERK⁴-Weges. Regorafenib inhibiert außerdem die onkogenen Kinasen KIT

³ RAS: *Rat Sarcoma*, MAPK: Mikrotubulus-aktivierte Proteinkinase

⁴ MEK: *Mitogen-activated protein Kinase / Extracellular signal-regulated Kinase*, ERK: *Extracellular Signal-Regulated Kinase*

und RET (engl. *REarranged during Transfection* [Tyrosinkinase-Rezeptor]) mit hoher Potenz. Neben der Inhibition der Onkogenese und der Angiogenese hat Regorafenib eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf bestimmte, das Tumorwachstum fördernde Effekte im Stroma. Somit hemmt es PDGFR- β und FGFR1. Interaktionen zwischen Tumor und Stroma spielen auch bei der Metastasierung eine Rolle.

Der Wirkmechanismus und die Wirksamkeit von Regorafenib konnten in mehreren Xenograft-Tumormodellen an Mäusen bestätigt werden (1).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib wurde in den beiden Phase III-Studien CORRECT und CONCUR belegt, in der Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom (KRK) nach mindestens zwei Standardtherapien im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS, engl. *Overall Survival*) und des progressionsfreien Überlebens (PFS, engl. *Progression-free Survival*) erreichten (2, 5, 6).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Abgrenzung von Regorafenib zu bestehenden Arzneimitteln

Regorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine *Anti-Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-Therapie. Regorafenib hat demnach keinen kurativen, sondern einen palliativen Effekt. Das Arzneimittel lindert die Symptome der Tumorerkrankung und verlängert das Gesamtüberleben der Patienten.

Das einzige Arzneimittel, welches eine explizite Zulassung zur Palliativtherapie des KRK besitzt, ist Mitomycin C. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Regorafenib enthält jedoch Mitomycin C **nicht** als eine der geforderten Vortherapien, denn für Mitomycin C konnte in der Vergangenheit kein Beleg für dessen Wirksamkeit nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EbM) erbracht werden. Zudem liegen keine Daten vor, welche die Wirksamkeit von Mitomycin C in der Indikation von Regorafenib nachweisen (7-23). Entsprechende Daten zeigten lediglich einen gewissen positiven Effekt von Mitomycin C bezüglich bestimmter Endpunkte zu Surrogaten oder Symptomen, aber keine wesentliche Verbesserung des Gesamtüberlebens. Somit erfüllt Mitomycin C nicht die Voraussetzungen, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) an eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) anlegt und wurde daher auch nicht von den Zulassungsbehörden als aktiver Vergleich für die Phase III-Zulassungsstudie für Regorafenib gefordert sowie seitens des G-BA als ZVT bestimmt.

Somit kann eine Abgrenzung des Wirkmechanismus von Regorafenib nur gegen *Best Supportive Care* (BSC) erfolgen. Da Mitomycin C jedoch in der Recherche aufgrund des spezifischen Anwendungsgebietes identifiziert wurde, wird eine Abgrenzung der Vollständigkeit halber vorgenommen.

Best Supportive Care

BSC ist definiert als die Therapie, „[...]...*die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*“ (24). BSC ist keine in deutschen oder europäischen Leitlinien einheitlich definierte Therapieform, sondern umfasst verschiedene Behandlungsansätze (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung, Schmerztherapie) und wird im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt sowie durchgeführt. Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen kann keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien erfolgen, zudem kann man nicht von einem bestimmten einheitlichen Wirkmechanismus sprechen. Lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen steht im Mittelpunkt. Es ist anzumerken, dass unter BSC in der vorliegenden Indikation mKRRK im Therapiealltag auch antitumoröse Therapien eingesetzt werden, für die derzeit noch keine ausreichenden Wirksamkeitsnachweise vorliegen.

Regorafenib besitzt einen bisher einzigartigen Wirkmechanismus hinsichtlich der Art und Kombination der inhibierten Kinasen sowie des Musters der jeweiligen inhibitorischen Potenzen. Regorafenib ist bisher der einzige zugelassene Multikinase-Inhibitor zur Therapie des KRRK, der sich spezifisch gegen bestimmte (s. o.) angiogene und onkogene RTK bzw. STK sowie RTK im Mikromilieu des Tumors richtet. Somit grenzt sich Regorafenib durch seinen einzigartigen molekularen Wirkmechanismus und sein Anwendungsgebiet klar von der auf die Verbesserung der Lebensqualität und die Verringerung der Symptome ausgerichteten Therapie mit BSC ab.

Mitomycin C

Aus der Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung des mKRRK ist Mitomycin C das einzige Therapeutikum, das gemäß der Indikation von Regorafenib nicht als Vortherapie verabreicht werden muss.

Mitomycin C ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien. Es verhindert die Proliferation von Tumorzellen. Dies ist bedingt durch die Alkylierung, also den Einbau von Alkyl-Gruppen in den Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Strang. Es bilden sich Quervernetzungen zwischen den beiden komplementären DNA-Strängen, wodurch es zu einer Hemmung der DNA-Synthese kommt. Da in Tumorzellen die grundsätzlichen Reparaturmechanismen, wie sie in einer normalen Zelle vorkommen, fehlen, können die entstehenden DNA-Schäden nicht behoben werden. Zwar greift Mitomycin C auch normale Zellen an, doch deren Reparatursysteme sind intakt, und die entstehenden Schäden können größtenteils behoben werden. Die geschädigten Tumorzellen arretieren im Zellzyklus und unterziehen sich der Apoptose (programmierter Zelltod) (25).

Regorafenib

Regorafenib hingegen ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der die zentralen Prozesse des Tumorwachstums hemmt und so die Zellproliferation und die Progression der Erkrankung inhibiert. Als Multikinase-Inhibitor blockiert und bindet Regorafenib an die Kinase-Domäne der transmembranären Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2 sowie KIT und RET und hemmt somit die nachgeschalteten Signalkaskaden, an deren Ende die Stimulation der Angiogenese bzw. Onkogenese steht. Zusätzlich wirkt Regorafenib auch intrazellulär im Zytoplasma, indem es RAF-1 und BRAF als essentielle Bestandteile des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweges und die mutierte Form BRAF^{V600E} inhibiert. Regorafenib wirkt außerdem auf die Interaktion zwischen Tumorzellen und Stroma mittels Hemmung der RTK PDGFR- β und FGFR1, die bei Tumorwachstum und -proliferation eine Rolle spielen (2).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Stivarga [®] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	nein	26.08.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus von Regorafenib wurden der aktuellen Fachinformation (Stand April 2015) entnommen (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.	28.07.2014

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 2.1.

Die Angaben zum ATC-Code von Regorafenib wurden der aktuellen Liste des WiDO (Wissenschaftliches Institut der allgemeinen Ortskrankenkasse [AOK]) aus dem Jahr 2015 entnommen (http://wido.de/aml_atc-code.html (26)).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Ausführungen zum Wirkmechanismus wurden der aktuellen Fachinformation von Regorafenib und der Literaturarbeit von Wilhelm et al. (2011) entnommen (1, 2).

Zur Identifizierung sämtlicher Arzneimittel, für die eine Zulassung im Anwendungsgebiet besteht, wurde eine orientierende Handrecherche unter Gewährleistung des Vier-Augen-Prinzips durchgeführt. Die Suche erfolgte am 04.08.2015 in der ROTE LISTE® (www.rote-liste.de). Die Ergebnisse sind der Datei „Dokumentation der Recherche bzgl. Zulassungsstatus“ in Modul 5 (Modul5\Dateien_Modul2) zu entnehmen. Da eine spezifische Suche gemäß dem oben beschriebenen Anwendungsgebiet aufgrund der bestehenden Suchoberfläche der ROTE LISTE® nicht möglich war, wurden logische Suchbegriffe definiert. Da es sich hier um eine palliative Behandlungssituation innerhalb der Indikation mKRK handelt, wurden folgende Suchbegriffe festgelegt:

Tabelle 2-5: Suchbegriffe zur Handrecherche in der ROTE LISTE®

Suchbegriff
„Kolonkarzinom“
„Kolorektales Karzinom“
„Kolorektalkarzinom“
„Karzinom kolorektal“
„Rektumkarzinom“
„Sigmoidkarzinom“
„Sigmakarzinom“
„Dickdarmkrebs“
„Karzinom des Dickdarms“
„Tumor des Dickdarms“

Diese Suchbegriffe wurden jeweils einzeln über die Funktion „Detailsuche“ in der Suchmaske unter dem Suchkriterium „Anwendung“ eingegeben und daraufhin mit dem Suchbegriff „palliativ“ im Anwendungsgebiet kombiniert.

Die Treffer aus der Suche ohne Kombination mit dem Suchbegriff „palliativ“ wurden bzgl. des Anwendungsgebiets nochmals auf die hier relevante Indikation hin überprüft. Hieraus ergab sich jedoch kein weiteres Arzneimittel.

Aus der Recherche unter Einbezug des Suchbegriffes „palliativ“ resultierte ein Treffer, nämlich Mitomycin C.

Im palliativen Setting ist gemäß Leitlinien nach Versagen aller zugelassenen Medikamente BSC einzusetzen (27). Da diese Therapie jedoch einen individualisierten, auf den jeweiligen einzelnen Patienten bezogenen Komplex aus mehreren medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien darstellt / darstellen kann, ist hier keine eindeutige Aussage zum

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassungsstatus möglich. Maßnahmen, die unter BSC subsummiert werden, richten sich z. B. auf die Behandlung folgender Symptome: Schmerz, Atemnot, Anorexie, Kachexie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Fatigue, Schwäche, Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, etc. (27, 28). Zu den einzelnen Symptomindikationen gibt es eine Vielzahl an zugelassenen Medikamenten, die einzeln oder in Kombination je nach Symptomatik des Patienten gegeben werden. Somit ist von diesen Präparaten nicht ein einziges oder eine bestimmte Kombination zum Vergleich des Wirkmechanismus heranzuziehen, sondern die patientenindividuell angepasste Medikation und Therapie, die unter dem Begriff BSC zusammengefasst wird.

Die Abgrenzung des Wirkmechanismus von Mitomycin C wurde anhand der entsprechenden Fachinformation vorgenommen (25).

Zu 2.2.

Die Informationen zum Zulassungsstatus und den Anwendungsgebieten in Deutschland wurden der aktuellen Version der Fachinformation zu Stivarga® (Mai 2015) entnommen (2).

Die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus von Stivarga® wurden einer Bayer Vital GmbH-internen Datenbank der globalen Zulassungsabteilung entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011 Jul 1;129(1):245-55.
2. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Stivarga® 40 mg Filmtabletten, Stand der Information: 05/2015. 2015:11.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249-57.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:2-10.
5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
6. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Jun;16(6):619-29.
7. Chong G, Dickson JL, Cunningham D, Norman AR, Rao S, Hill ME, et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;93(5):510-4.
 8. Lim DH, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Jul;56(1):10-4.
 9. Anderson N, Lokich J, Moore C, Bern M, Coco F. A dose-escalation phase II clinical trial of infusional mitomycin C for 7 days in patients with advanced measurable colorectal cancer refractory or resistant to 5-fluorouracil. *Cancer Invest*. 1999;17(8):586-93.
 10. Comella P, Biglietto M, Casaretti R, De Lucia L, Avallone A, Maiorino L, et al. Irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-refractory colorectal cancer patients. A phase I/II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2001;60(2):127-33.
 11. Hartmann JT, Harstrick A, Daikeler T, Kollmannsberger C, Muller C, Seeber S, et al. Phase II study of continuous 120 h infusion of mitomycin C as salvage chemotherapy in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 1998 Jun;9(5):427-31.
 12. Chester JD, Dent JT, Wilson G, Ride E, Seymour MT. Protracted infusional 5-fluorouracil (5-FU) with bolus mitomycin in 5-FU-resistant colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000 Feb;11(2):235-7.
 13. Yamada Y, Shirao K, Hyodo I, Arai Y, Denda T, Ambo T, et al. Phase II study of biweekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Aug;52(2):125-30.
 14. Rimassa L, Gullo G, Carnaghi C, Abbadessa G, Zuradelli M, Tronconi MC, et al. Chemotherapy with mitomycin C and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer pretreated with irinotecan and oxaliplatin. *Tumori*. 2006 Jul-Aug;92(4):285-9.
 15. Rosati G, Rossi A, Germano D, Reggiardo G, Manzione L. Raltitrexed and mitomycin-C as third-line chemotherapy for colorectal cancer after combination regimens including 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin: a phase II study. *Anticancer Res*. 2003 May-Jun;23(3C):2981-5.
 16. Scartozzi M, Falcone A, Pucci F, Braconi C, Pierantoni C, Cavanna L, et al. Capecitabine and mitomycin C may be an effective treatment option for third-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Tumori*. 2006 Sep-Oct;92(5):384-8.
 17. Seminara P, Pastore C, Iascone C, Cicconetti F, Nigita G, Ielapi T, et al. Mitomycin C and etoposide in advanced colorectal carcinoma. A clinical and in vitro experience that focuses the problem of schedule dependence in combination therapy. *Chemotherapy*. 2007;53(3):218-25.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Vormittag L, Kornek GV, Gruhsmann B, Lenauer A, Foger A, Depisch D, et al. UFT/leucovorin and mitomycin C as salvage treatment in patients with advanced colorectal cancer - a retrospective analysis. *Anticancer Drugs*. 2007 Jul;18(6):709-12.
19. Vrdoljak E, Omrcen T, Boban M, Hrepic D. Capecitabine and mitomycin-C in the therapy of pretreated patients with metastatic colorectal cancer: single center retrospective study with 36 patients. *J BUON*. 2008 Oct-Dec;13(4):513-8.
20. Alkis N, Demirci U, Benekli M, Yilmaz U, Isikdogan A, Sevinc A, et al. Mitomycin-C in combination with fluoropyrimidines in the treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin and irinotecan failure. *J BUON*. 2011 Jan-Mar;16(1):80-3.
21. Kang EJ, Choi YJ, Kim JS, Kim ST, Park KH, Choi IK, et al. Mitomycin-C, 5-fluorouracil, and leucovorin as a salvage therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010 Dec;6(4):286-91.
22. Michalaki V, Gennatas S, Gennatas C. Mitomycin C and UFT/leucovorin as salvage treatment in patients with advanced colorectal cancer. *J BUON*. 2010 Apr-Jun;15(2):270-3.
23. Ferrarotto R, Machado K, Mak MP, Shah N, Takahashi TK, Costa FP, et al. A multicenter, multinational analysis of mitomycin C in refractory metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):820-6.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-026. Regorafenib zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Datum des Gesprächs: 08.08.2012. 2012.
25. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation: Mitomycin 2 medac, Stand der Information: 03/2014. 2014.
26. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.
27. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Palliative Care. 2012 (05.04.2012); Version 2.2012 [Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp].
28. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Colon Cancer. 2013 (02.05.2013); Version 3.2013 [Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp].