

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem
Kolorektalkarzinom, 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.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation.....	16
Tabelle 3-2: Erweiterung der pTNM-Klassifikation.....	17
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung nach TNM gemäß UICC.....	18
Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen zu Darmkrebs in Deutschland, ICD-10 C18-21 (aus „Krebs in Deutschland 2009/2010“ des RKI).....	27
Tabelle 3-5: Erkrankungsrisiko für Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2010)	27
Tabelle 3-6: Sterberisiko bei Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2010).....	29
Tabelle 3-7: Ergebnisse der strukturierten Recherche (durchgeführt August 2015) in unterschiedlichen epidemiologischen Krebsregistern Deutschlands	30
Tabelle 3-8: Angaben zum UICC-Anteil bei inzidenten Fällen des Kolorektalkarzinoms.....	32
Tabelle 3-9: Veränderung der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen und Bevölkerungszahlen für Darmkrebs, ICD-10 C18 - C21; nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland (1990 bis 2004).....	41
Tabelle 3-10: Übersicht über die in den RKI-Berichten angegebenen 5-Jahres-Prävalenzen für Darmkrebs.....	42
Tabelle 3-11: Ergebnisse der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (gemäß DESTATIS)	44
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-14: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10% der Patienten im Gesamtkollektiv eingesetzt wurden und nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können.....	59
Tabelle 3-15: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10% der Patienten in deutschen Studienzentren eingesetzt wurden und nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können	60
Tabelle 3-16: Expertenbefragung zu eingesetzten BSC-Maßnahmen bei mKRK.....	61
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-18: Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffklasse unter BSC im Rahmen der Therapie des mKRK gemäß Expertenbefragung	64
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66

Tabelle 3-21: Anteil der Patienten unter medikamentöser BSC-Behandlung in der CORRECT-Studie und in der Expertenbefragung	67
Tabelle 3-22: Die in der Expertenbefragung am häufigsten genannten Wirkstoffe	68
Tabelle 3-23: Tagesdosis gemäß den Fachinformationen der Präparate.....	70
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-25: Leitpräparate und Apothekenverkaufspreise, beziehungsweise Festbeträge.....	76
Tabelle 3-26: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient.....	79
Tabelle 3-27: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der enteralen Ernährung unter BSC	81
Tabelle 3-28: Quantifizierung der monatlichen Therapiekosten von BSC	82
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-31: 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).....	87
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	89
Tabelle 3-33: Verwendete Informationsquellen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC	98
Tabelle 3-34: Empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen bei Hand-Fuß-Hautreaktion (1)	105
Tabelle 3-35: Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall arzneimittelbedingter Abweichungen der Leberfunktionswerte (1)	106
Tabelle 3-36: Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans	117
Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen	118
Tabelle 3-38: Fehlende Informationen.....	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeiten zum Auftreten des Kolorektalkarzinoms in einzelnen Darmabschnitten (2).....	14
Abbildung 2: Tumorprogression des Kolorektalkarzinoms (18)	19
Abbildung 3: Behandlungsschema des fortgeschrittenen / metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß ESMO-Leitlinie (29).....	24
Abbildung 4: Behandlungsschema des fortgeschrittenen / metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß NCCN-Leitlinie (30).....	24
Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsrate für Darmkrebs in Deutschland nach Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2009-2010) (35).....	28
Abbildung 6: Übersicht zur Berechnung der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms im UICC-Stadium IV (Berechnung des Mittelwerts).....	38
Abbildung 7: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle mit Darmkrebs sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard) nach Geschlecht (ICD-10 C18 - C21, Deutschland 1980 – 2004; (11).....	40
Abbildung 8: Übersicht der 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen für Darmkrebs (ICD-10 C18 - C21) nach Geschlecht, Deutschland 1990 - 2004 mit Projektion bis 2010 (11).....	43
Abbildung 9: Infokasten - Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ (ATC-Code M01).....	79
Abbildung 10: Kosten pro zusätzlichen Monat OS für zugelassene Anti-Tumorthérapien im mKRRK (AVP abzgl. gesetzlicher Rabatte)	92

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches (Klassifikationssystem)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CORRECT	Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase III-Studie)
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DILI	Drug-Induced Liver Injury (arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis

Abkürzung	Bedeutung
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FS	Festbetragsstufe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HFHR	Hand-Fuß-Hautreaktion
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres nicht-polypöses Kolorektalkarzinom)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ILE	Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (internationale Einheit)
k. A.	Keine Angabe
KRAS	Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
max.	Maximum
min	Minuten
min.	Minimum
Mio.	Millionen
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
ONG	Obere Normgrenze

Abkürzung	Bedeutung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PASS	Post-Approval Safety Study
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PRES	Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom
pTNM	Pathological Tumor-Node-Metastasis (Stadieneinteilung von malignen Tumoren nach pathologischer Begutachtung von Tumorgewebe)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
Stk.	Stück
TEN	Toxische Epidermale Nekrolyse
Tis	Carcinoma in situ (Verschlüsselung nach TNM-Klassifikation)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TMA	Thrombotische Mikroangiopathien
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Stadieneinteilung von malignen Tumoren [TNM-System] nach klinischen Befunden von Tumorgewebe)
TSH	Thyreoida-Stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VO	Verordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

Der Wirkstoff Regorafenib ist indiziert 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 eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie (1).¹

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), das am 11.06.2012 beantragt wurde und am 08.08.2012 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattfand, wurde vom G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. BSC bezeichnet die Therapie, „[...]...die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (2).

Die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) stimmt dem Beschluss des G-BA zur Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu.

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).

Ein Beratungsgespräch wurde gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 11.06.2012 beantragt und hat am 08.08.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Vorgangsnummer: 2012-B-026) (2).

Die Geschäftsstelle des G-BA vertritt die Auffassung, dass sich das Anwendungsgebiet von Regorafenib auf ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bezieht, „[...] in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind und für das sich nach dem

¹ Die Formulierung des geplanten Anwendungsgebiets von Regorafenib hat sich nach dem Beratungsgespräch aufgrund der finalen CHMP-Opinion (27.06.2013) geringfügig verändert, die Bayer Vital GmbH geht jedoch davon aus, dass dies keine Auswirkungen auf die ZVT im Anwendungsgebiet hat. Die geplante Indikation zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs lautete „[...] zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (mKRK), die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen.“

derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt. [...]“ (2). Der G-BA hat deshalb BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

BSC ist keine – in deutschen oder europäischen Leitlinien – einheitlich definierte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung oder Schmerztherapie). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen erfolgt seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien. Es wird lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen hervorgehoben (2).

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.

Es hat ein Beratungsgespräch stattgefunden (Vorgangsnummer: 2012-B-026), in dem als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC bestimmt wurde. Seitens BAYER wurde keine abweichende ZVT gewählt.

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 Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Regorafenib entstammen der Fachinformation, welche allgemeine Informationen zum Arzneimittel enthält (1).

Alle Angaben des G-BA zu BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2012-B-026) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 08.08.2012 in Berlin entnommen (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Stivarga® 40 mg Filmtabletten, Stand der Information: 05/2015. 2015.
2. 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.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Der Begriff „Kolorektalkarzinom“ (KRK) fasst bösartige Tumorerkrankungen des Dickdarms (Kolon, Grimmdarm) und des End- oder Mastdarms (Rektum) zusammen (1). In den Geweben des Dickdarms bilden sich Tumorzellen, die in Form eines Tumors die Darmwand infiltrieren. Der Begriff Karzinom kennzeichnet Krebserkrankungen, die vom Deckgewebe der Schleimhaut ausgehen – in diesem Fall von der Schleimhaut des Dickdarms (2). Ein KRK kann sich in allen Abschnitten des Dick- bzw. Enddarms entwickeln, wobei die einzelnen Darmabschnitte ungleich häufig betroffen sind (1). Die Angaben zur prozentualen Verteilung auf die einzelnen Darmabschnitte sind in der Literatur uneinheitlich. Übereinstimmend wird aber angegeben, dass sich mit insgesamt über 50% die meisten Karzinome im unteren Darmabschnitt (Sigma und Rektum) bilden (2, 3). In einer Quelle wird sogar angegeben, dass 50% aller KRK im Rektum und 20% im Sigma lokalisiert sind (3). Die Verteilung auf die einzelnen Darmabschnitte gemäß den Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) ist Abbildung 1 zu entnehmen.

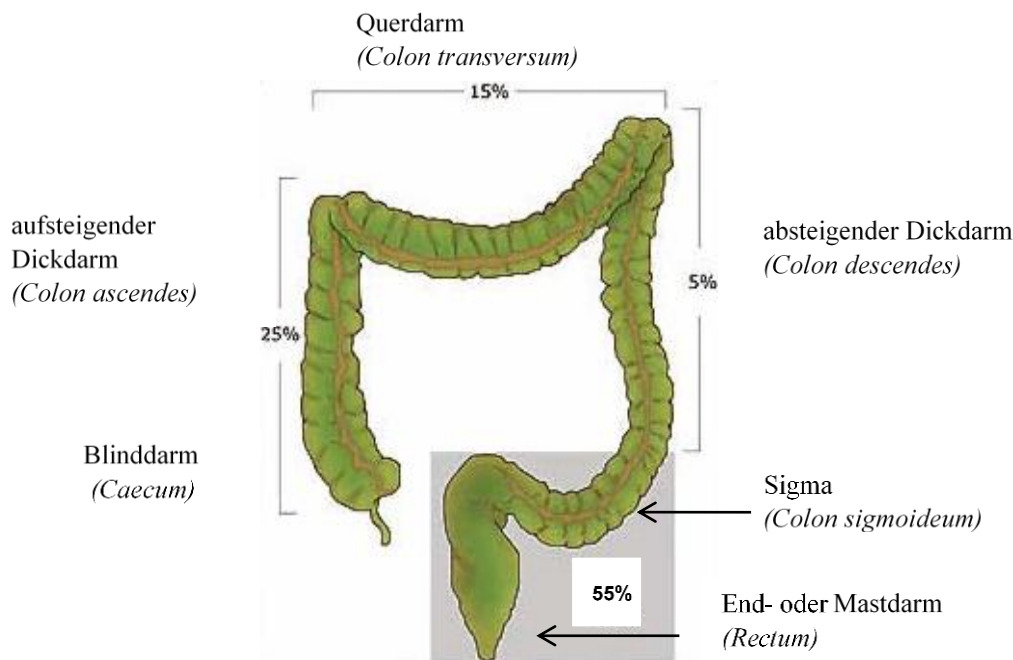


Abbildung 1: Häufigkeiten zum Auftreten des Kolorektalkarzinoms in einzelnen Darmabschnitten (2)

In Tumorstadien mit großem Primärtumor, der gegebenenfalls in benachbartes Gewebe eingewachsen ist, und / oder bei ausgedehntem Befall von Lymphknoten spricht man von einem fortgeschrittenen Stadium. Liegen Metastasen in anderen Organen des Körpers vor (unabhängig von der Größe des Primärtumors und eines Lymphknotenbefalls), handelt es sich um ein metastasiertes Kolorektalkarzinom (mKRK). In der Klassifikation nach ICD-10 - der Klassifikation zur Einordnung von Diagnosen - wird das KRK unter bösartigen Neubildungen des Darms geführt (C18: Kolon; C19: Übergang; C20: Rektum) (1). Die Grenze zwischen Kolon (C18) und Rektum (C20) wird unterschiedlich definiert; die Internationale Vereinigung gegen Krebs (UICC, franz. *Union Internationale Contre le Cancer*) und internationale Leitlinien beziehen sich in ihren Definitionen jedoch einhellig auf den Abstand zwischen dem Karzinom und der äußeren Begrenzung des Analkanals (Anokutanlinie, d. h. die äußere Begrenzung des Analkanals) (4). International gelten demnach solche Tumore als Rektumkarzinome, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Demgegenüber gilt in den USA eine Grenze von 12 cm ab Anokutanlinie als Grenze zwischen Kolon- und Rektumkarzinom. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb einer Größe von 12 cm (5). Bei einer einfachen Unterscheidung in „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“ wird der sogenannte „rektosigmoidale Übergang“ in der Regel zu letzterem gezählt [siehe z. B. in (6, 7)].

Ursachen und Verlauf der Erkrankung

Die Entartung von gesunden Zellen der Darmschleimhaut in Krebszellen erfolgt in der Regel über gutartige Vorstufen, die sogenannten adenomatösen Polypen (2, 8, 9). Diese

pilzförmigen Wucherungen, die von der Darmschleimhaut in das Darmlumen hineinwachsen, sind zunächst ungefährlich, letztlich aber ursächlich für etwa 90% aller Darmkrebs-erkrankungen (2). Bei den verbleibenden 10% ist die Entstehung entweder unklar oder es handelt sich um erbliche Erkrankungen. Der mehrstufige Prozess, im Rahmen dessen es zu einer Dysplasie („Fehlbildung“ von Zellen) und zunehmenden Entartung der Zellen kommt bis schließlich ein invasives Karzinom entsteht, wird als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet (9). Diese Entwicklung vom adenomatösen Polypen bis zum KRK erfolgt sehr langsam über eine Zeitspanne von ungefähr zehn Jahren (1, 7, 8). Das Risiko der Entartung steigt prinzipiell mit Größe und Anzahl der Polypen und hängt im Detail vom histologischen Typ (Art des Gewebes) ab (9).

Für die Entstehung eines KRK wird eine Kombination aus genetischer Prädisposition, umweltbedingten Faktoren sowie dem Lebensstil verantwortlich gemacht (1, 2, 7, 9). In den meisten Fällen lässt sich somit keine einzelne Ursache für die Krebsentstehung benennen (10). Häufig besteht eine genetische Veranlagung zur Entwicklung von Darmkrebs (2, 8): Bei etwa 20% der Betroffenen findet sich eine positive Familienanamnese (1). Zudem sind einige Faktoren bekannt, welche die Entstehung eines Karzinoms begünstigen. Dies sind in erster Linie bestimmte Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, z. B. fettreiche, ballaststoffarme Ernährung mit einem hohen Anteil an rotem Fleisch und einem geringen Anteil an Gemüse, regelmäßiger Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel und Nikotinabusus (2, 7-11). Aber auch Menschen, die an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie z. B. *Colitis ulcerosa* und *Morbus Crohn* leiden, weisen ein erhöhtes Risiko auf, an einem KRK zu erkranken (2, 7, 8, 10). In sehr wenigen Fällen (ca. 5%) kommt es aufgrund einer erblichen Erkrankung zu einem Tumorleiden (1, 7), im Falle des KRK wären die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) sowie das Lynch-Syndrom, auch hereditäres nicht-polypöses Kolorektalkarzinom genannt (HNPCC, engl. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*), zu nennen (7, 9).

Das Kolorektalkarzinom ist in der Regel durch einen langsamen und zunächst symptomlosen Krankheitsverlauf geprägt (7-10). Treten Symptome auf, so sind diese meist unspezifisch, sodass die Krebserkrankung oft erst in späten Stadien diagnostiziert wird (7, 12). Meist sind die Darmwände zu diesem Zeitpunkt bereits tief infiltriert, und das Darmlumen kann stark eingengt sein. Typische Symptome sind dann Blut oder Schleim im Stuhl, Darmkrämpfe, der Wechsel von Durchfällen und Verstopfungen sowie Blähungen und Bauchschmerzen (2, 7-10, 12). In der Folge des Tumorleidens kommt es häufig zu einem Gewichtsverlust bis zur Auszehrung. Durch das Bluten des Tumors ist eine Blutarmut (Anämie) mit Begleiterscheinungen wie extremer Müdigkeit, starkem Leistungsabfall und allgemeiner Schwäche typisch für die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium (7-10). Als schwerste Komplikationen sind ein Darmverschluss durch den Tumor sowie ein Durchbruch durch die Darmwand mit Entwicklung einer Bauchfellentzündung zu nennen. Diese Verläufe sind nicht nur mit starken krampfartigen Schmerzen und Begleiterscheinungen wie Fieber verbunden, sondern sind hochgefährlich und können tödlich verlaufen (13). Weitere potenziell lebensbedrohliche Komplikationen sind Fisteln, der Einbruch in Nachbarorgane, Leberversagen aufgrund von Lebermetastasen sowie die Kompression von anderen Organen (7, 10).

Lebensbedrohlich wird die Erkrankung vor allem durch die fortschreitende Metastasierung. Hinsichtlich der Häufigkeit von Metastasen bei Diagnosestellung sind in der internationalen Literatur Angaben zwischen 20% und 30% zu finden (14-16). Im Verlauf der Erkrankung entwickeln insgesamt etwa die Hälfte der Patienten Fernmetastasen (17). Die Leber ist beim mKRR mit 80% das am häufigsten von Fernmetastasen betroffene Organ (14, 17).

Eine Metastasierung des Tumors ist mit einer extremen Verschlechterung der Überlebenschancen assoziiert und prinzipiell auf zwei Wegen möglich (1, 7, 12):

- lymphogene Ausbreitung nach Einbruch der Tumorzellen in Lymphgefäße, d. h. über den Lymphabfluss zunächst in regionäre Lymphknoten, dann weiter in entferntere Lymphknotenstationen und danach schließlich über die Blutbahn,
- hämatogene Ausbreitung über den venösen Abfluss, d. h. über Blutgefäße vom Tumor in andere Organe (bei Kolonkarzinomen und hochliegenden Rektumkarzinomen sind Lebermetastasen am häufigsten, bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen ist eine direkte Metastasierung in die Lunge möglich).

Tumorklassifikation und Prognose

Die Klassifikation des KRR erfolgt nach dem *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)-System (1, 2, 7, 10). Die Aufteilung wird dabei nach den folgenden drei Gesichtspunkten vorgenommen: Tiefeninfiltration des Tumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Eine detaillierte Übersicht zur genauen Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation findet sich in der folgenden Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation

T – Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des Karzinoms)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : Frühstadium eines Tumors (noch nicht invasiv, d. h. nur oberflächlich in der Schleimhaut)
T1	Tumor infiltriert die Schleimhaut (<i>Mucosa</i>) und die Bindegewebsschicht unter der Schleimhaut (<i>Submucosa</i>)
T2	Tumor infiltriert zusätzlich die Muskelschicht der Darmwand (<i>Muscularis propria</i>)
T3	Tumor infiltriert durch die <i>Muscularis propria</i> in benachbartes Gewebe (<i>Subserosa</i>) oder erfasst das Bauchfell, das den Darm umschließt
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und / oder durchstößt das Bauchfell, das andere Organe im Bauchraum umschließt
T4a	Tumor durchstößt das Bauchfell, das andere Organe im Bauchraum umschließt
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N – Regionäre Lymphknoten (Lymphknoten, die nahe des Tumors im Lymphabflussgebiet liegen)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem bis drei regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in einem regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe außerhalb der Darmwand (<i>Subserosa</i>) ohne regionäre Lymphknotenmetastase
N2	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Eierstock, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Bauchfell
Quellen: (1, 2, 7, 10)	

Die erstellte TNM-Klassifikation basiert zunächst auf klinischen Untersuchungen und wird postoperativ durch die histopathologische TNM (pTNM)-Klassifikation ergänzt. Das „p“ vor einer TNM-Angabe weist also darauf hin, dass durch einen chirurgischen Eingriff bereits Gewebe des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und ggf. der Fernmetastasen entnommen und histopathologisch untersucht wurde. Nach einer Operation, die auf die Entfernung des Tumorgewebes zielt, wird die TNM-Klassifikation noch um Angaben bezüglich des Resttumorgewebes und des Differenzierungsgrades des Tumorgewebes ergänzt (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Erweiterung der pTNM-Klassifikation

R – Residualtumor (Resttumorgewebe nach Operation)	
RX	Vorhandensein von Resttumorgewebe kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Resttumorgewebe vorhanden
R1	Mikroskopisches Resttumorgewebe
R2	Makroskopisches Resttumorgewebe
G – Histopathologischer Differenzierungsgrad (Grad der Entartung des Tumorgewebes)	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert

G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
Quellen: (1, 7, 10)	

Die Stadieneinteilung des KRK nach UICC beruht auf der TNM-Klassifikation, wie in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung nach TNM gemäß UICC

UICC-Stadium	Primärtumor	Regionärer Lymphknoten	Fernmetastasen
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	N1	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
Quellen: (1, 7)			

Die Stadien bestimmen maßgeblich die Prognose des Patienten: Während Patienten in den UICC-Stadien I und IIA eine gute Aussicht auf Heilung haben, treten bei Patienten im Stadium IIB in ca. 30% der Fälle Rezidive auf (1, 7). Liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I noch bei 90 - 100%, fällt sie im Stadium II bereits auf 60 - 85% und liegt im Stadium III unter 60% (7, 12). Patienten mit Fernmetastasen gelten bislang als nicht heilbar, mit Ausnahme von Patienten mit resektablen Metastasen in Leber oder Lunge. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV beträgt nur ca. 8% (1, 7). Im Hinblick auf die Prognose und Therapieplanung ist daher eine exakte Festlegung des Tumorstadiums von entscheidender Bedeutung.

Die folgende Abbildung 2 veranschaulicht die UICC-Stadien anhand des Prozesses der Tumorprogression mit zunehmendem Übergreifen des entarteten Gewebes auf die Darmwand sowie in die Blut- und Lymphgefäße.

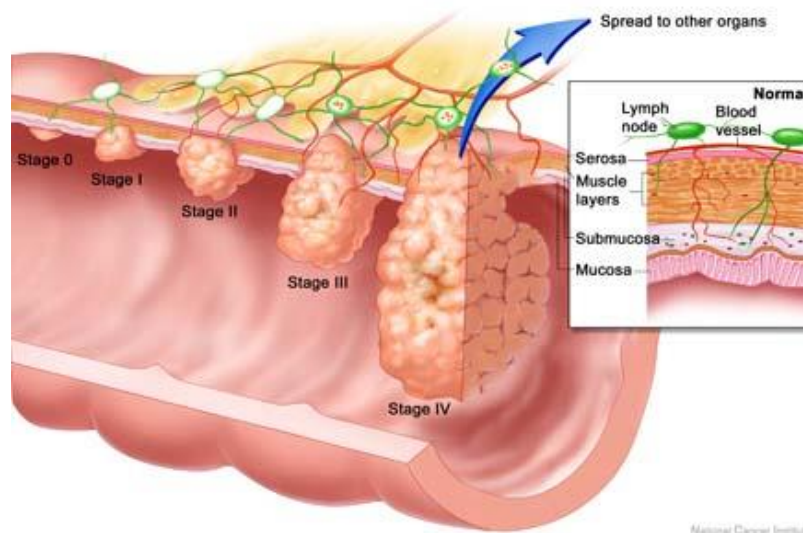


Abbildung 2: Tumorprogression des Kolorektalkarzinoms (18)

Zielpopulation von Regorafenib

Das kolorektale Karzinom ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters und tritt überwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf (2, 9). Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt sogar erst jenseits des 70. Lebensjahres und nur ca. 10% bereits vor dem 55. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter bei Neuerkrankung beträgt bei Männern 69 Jahre, bei Frauen liegt es mit 75 Jahren noch deutlich höher (2). Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos und des Verlaufs zeigen sich bei Männern und Frauen insgesamt keine nennenswerten Unterschiede.

Regorafenib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit 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-EGFR-Therapie (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor* und *Epidermal Growth Factor Receptor*).

Die Zielpopulation von Regorafenib besteht also aus allen Patienten mit mKRK, d. h. Patienten im UICC-Stadium IV, die alle evidenzbasierten etablierten Therapieoptionen durchlaufen haben bzw. für diese nicht infrage kommen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine

datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorsorge und Früherkennung

Das KRK – der breiten Bevölkerung besser bekannt als „Darmkrebs“ – ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland und damit von erheblicher gesellschaftlicher Relevanz. Die Erkrankung ist in den letzten Jahren stark in das Licht der Öffentlichkeit getreten. Zahlreiche Initiativen (z. B. von der Felix-Burda-Stiftung) versuchen, auf das Problem Darmkrebs und vor allem auf Vorsorge- bzw. Früherkennungsmaßnahmen aufmerksam zu machen. Dadurch soll erreicht werden, dass zur Verfügung stehende Krebsvorsorgeuntersuchungen von der Bevölkerung tatsächlich in Anspruch genommen werden. Darmkrebs kann nämlich zu fast 100% verhindert bzw. geheilt werden, solange die Erkrankung in Frühstadien erkannt und behandelt wird (19, 20).

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollten Personen mit durchschnittlichem Risiko (d. h. keine Fälle von Darmkrebs bzw. Polypen oder Adenomen in der Familie) ab dem Alter von 50 Jahren Maßnahmen zur Früherkennung durchführen (4). Das Standardverfahren ist dabei die komplette Koloskopie (Darmspiegelung), da dieses Verfahren die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK aufweist. Dabei kann nicht nur ein mögliches KRK früh erkannt werden, sondern es können bereits die Vorstufen des Karzinoms (Polypen) entfernt werden, bevor sich ein bösartiger Tumor daraus entwickelt. Die gesetzlichen Krankenkassen bezahlen eine Koloskopie im Rahmen der Vorsorge ab dem 55. Lebensjahr. Bei akuten Beschwerden kann eine Koloskopie aber auch davor in Anspruch genommen werden. Patienten ab einem Alter von 50 Jahren bekommen jährlich einen Test auf verstecktes Blut im Stuhl (Hämoccult®-Test) erstattet, da dieser sowohl einfach durchführbar als auch günstig ist und Blut im Stuhl auf ein KRK hinweisen kann. Allerdings bluten viele Karzinome nur zeitweise oder in frühen Stadien gar nicht, sodass die Testung „zum falschen Zeitpunkt“ dann fälschlicherweise zu einem negativen Ereignis führt (geringe Sensitivität) (4).

Für Patienten aus Risikogruppen sollte die Vorsorge bereits sehr viel früher einsetzen. Als gefährdet gelten Patienten mit familiärem Risiko sowie Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Patienten mit erblichen Erkrankungen, wie der FAP, sollten die Vorsorgeuntersuchungen bereits im Alter von 10 Jahren beginnen, im Fall des HNPCC im Alter von 25 Jahren (19).

Trotz der breiten Vorsorgeoffensiven werden nur weniger als 20% im prognostisch günstigen Stadium I diagnostiziert, wenn noch keine Lymphknoten betroffen sind und sich noch keine Metastasen gebildet haben. Etwa 20 - 30% der KRK werden aufgrund ihrer anfänglichen Symptomlosigkeit sogar erst im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) entdeckt (14-16), in dem nur noch wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen (6, 21, 22).

Darmkrebs stellt also in der Mehrzahl der Fälle trotz der guten Früherkennungsmöglichkeiten und des langsamen Fortschreitens der Erkrankung eine sehr schwerwiegende und lebensbedrohliche bzw. häufig tödlich verlaufende Erkrankung dar.

Kurzübersicht der Therapieoptionen

Prinzipiell stehen in der Behandlung des KRK folgende Therapiesäulen zur Verfügung:

- Tumorchirurgie
 - Operation des Primärtumors (bzw. endoskopische Tumor-Resektion),
 - operative Entfernung von Metastasen (Entfernung von Leber- bzw. Lungenmetastasen),
- Strahlentherapie (meist beim Rektumkarzinom),
- Chemotherapie,
- biologisch zielgerichtete Therapien (z. B. monoklonale Antikörpertherapie),
- weitere Therapien, z. B.
 - Immuntherapieverfahren,
 - physikalische Verfahren (Kryo-, Thermo-, Hochfrequenz- und Laserverfahren (1, 2, 4).

Voraussetzungen für eine adäquate Behandlung sind die exakte Bestimmung des Tumorstadiums, der Lokalisation (Kolon, Rektum oder Übergang) sowie die Berücksichtigung des Patientenwunsches (1, 7, 10).

Ist noch keine Fernmetastasierung nachweisbar, steht eine **Tumorchirurgie** mit kurativem Ziel im Mittelpunkt der Therapie des KRK (4). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist der Großteil der Patienten noch metastasenfrei (ca. 70 - 80%) (14-16). Die chirurgische Therapie zielt daher auf die komplette Entfernung des Primärtumors mit Sicherheitsabstand sowie auf die Entfernung potenziell befallener regionärer Lymphknoten im Lymphabflussgebiet bis zum zugehörigen arteriellen Gefäßabgang (1, 7). Je nachdem, ob es sich um ein Kolon- oder ein Rektumkarzinom handelt, werden unterschiedliche Darmabschnitte entfernt. Auch sind dann unterschiedliche Lymphabflussgebiete betroffen, welche die Entfernung jeweils anderer Lymphknoten erfordern. Das Ausmaß der Darmresektion wird also neben der Lokalisation des Tumors auch durch die versorgenden Gefäße und das hierdurch definierte Lymphabflussgebiet vorgegeben (4, 7). Zu den Standardoperationen beim Kolonkarzinom zählen die Hemikolektomie (Entfernung von etwa der Hälfte des Dickdarms) links oder rechts, die erweiterte Hemikolektomie (Entfernung von mehr als der Hälfte des Dickdarms) und die Sigmaresektion (Entfernung des letzten Dickdarmabschnittes) (23). Beim Rektumkarzinom muss bei einem chirurgischen Eingriff mit kurativer Absicht in der Regel nicht nur der Primärtumor, sondern auch das Mesorektum (Fett- und Lymphknotengewebe zwischen Rektum und Kreuzbein) entfernt werden, da dies das lokale Lymphgebiet trägt (24). Die anteriore Rektumresektion (Entfernung des Enddarms) gehört zu den Standardverfahren. Ist das mittlere oder untere Rektumdrittel betroffen, wird in der Regel eine totale mesorektale Exzision durchgeführt (Entfernung des Rektums und des kompletten Mesorektums). Befindet sich der Tumor im oberen Drittel des Rektums, wird eine partielle mesorektale Exzision (Entfernung des Rektums und eines Teils des Mesorektums) empfohlen (4). Wenn eine

kontinenterhaltende Operation nicht möglich ist, kann die Anlage eines künstlichen Darmausganges (*Anus praeter* oder *Stoma*) – entweder für eine bestimmte Zeit oder permanent – erforderlich sein, insbesondere bei einem tiefsitzenden Rektumkarzinom. Ein *Anus praeter* führt zu einer häufig starken Beeinträchtigung der Lebensqualität (2, 7, 8). Mögliche intraoperative Komplikationen sind Blutungen, die Verletzung des Tumors durch den Operateur sowie anderer Organe und Strukturen im Bauchraum (13). Als postoperative Komplikation im Rahmen einer Darmresektion ist vor allem die Anastomoseninsuffizienz zu nennen, d. h. eine mangelnde Dichtheit der miteinander verbundenen Darmabschnitte. Dadurch kann Darminhalt in die Bauchhöhle gelangen, was die Gefahr einer lebensgefährlichen Entzündung des Bauchfells birgt. Hiervon sind je nach Operationstechnik ca. 3% bis 8,5% der operierten Patienten betroffen (13).

Eine **Strahlentherapie** kommt in der Regel nur beim Rektumkarzinom (in Kombination mit einer Chemotherapie) zum Einsatz, um präoperativ den Tumor zu verkleinern oder um postoperativ das Rezidivrisiko zu senken (25). Kolonkarzinome reagieren relativ strahlenunempfindlich. Aus diesem Grund wird die Strahlentherapie fast nur im fortgeschrittenen Stadium des Kolonkarzinoms angewendet. Es wird dann auch nicht der Primärtumor bestrahlt, sondern die Bestrahlung richtet sich auf die Knochenmetastasen mit dem Ziel der Schmerzlinderung (2).

Eine **Chemotherapie** kann sowohl zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie (ergänzende oder unterstützende Therapiemaßnahme nach [adjuvant] bzw. vor [neoadjuvant] einem operativen Eingriff) eines potenziell heilbaren KKR als auch zur palliativen Behandlung eines nicht mehr heilbaren mKKR eingesetzt werden (2, 4, 7). Während eine (neo-) adjuvante Therapie den Heilerfolg verbessern soll, ist eine palliative Therapie nicht auf die Heilung der Erkrankung ausgerichtet, sondern hat die Linderung von Tumorsymptomen und das Verlangsamen des Voranschreitens der Krankheit zum Ziel, um so die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern.

Zusätzlich ist seit einiger Zeit auch die Behandlung mit sogenannten **monoklonalen Antikörpern** möglich, die das Tumorwachstum verhindern bzw. verlangsamen sollen (4, 9). Diese wirken z. B. als Angiogenesehemmer (Verhinderung der Neubildung von Blutgefäßen, die den Tumor mit Nährstoffen versorgen), wodurch das Zellwachstum bzw. die Zellvermehrung verhindert wird.

Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Während in frühen, nicht metastasierten Stadien mit der operativen Entfernung betroffener Darmsequenzen eine Therapieoption mit kurativer Aussicht (d. h. Aussicht auf Heilung) und guter Prognose besteht, ist eine Heilung im weit fortgeschrittenen, metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) nur noch in seltenen Fällen möglich, und die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit ca. 8% deutlich schlechter (2, 7).

Metastasen bilden sich in 80% der Fälle zunächst in der Leber (17). Handelt es sich um resektable Metastasen, können diese chirurgisch entfernt werden und die Prognose des Patienten verbessert sich. Nach der kurativen Resektion von isolierten Lebermetastasen lassen

sich 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25% und 50% erreichen (26). Dennoch treten trotz der chirurgischen Entfernung häufig Rezidive auf. Generell gilt, dass auch dann eine erneute Resektion der Rezidive erwogen werden sollte, wenn eine kurative Aussicht besteht (4, 26).

Allerdings sind Lebermetastasen nur bei etwa 20% der Patienten resektabel (26). Bei Patienten mit inoperablen Metastasen wird durch eine systemische Therapie versucht, die Metastasen zu verkleinern („*downsizing*“), um sie dann eventuell doch chirurgisch entfernen zu können oder zumindest die Organfunktion erhalten und ein Übergreifen auf andere Organe verhindern zu können. Dazu erhalten diese Patienten – abhängig von ihrem individuellen Krankheitszustand und in Ergänzung oder alternativ zur chirurgischen Entfernung des Primärtumors und / oder einzelner Metastasen – antitumorös wirkende Substanzen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern bzw. zu verlangsamen. In der Regel sind dies systemische Chemotherapeutika (als Kombinations- oder Monotherapien) und ergänzend zielgerichtete Krebstherapien („*targeted therapy*“), z. B. monoklonale Antikörper (1, 2, 4, 7, 10).

Als Standardtherapie hat sich die systemische, auf 5-Fluorouracil (5-FU) basierende Chemotherapie durchgesetzt (27). Diese kann als Monotherapie in Form von 5-FU + Folinsäure oder durch Capecitabin verabreicht werden. In der Regel kommen jedoch Kombinationschemotherapien zum Einsatz, z. B. das FOLFOX-Schema (Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin) oder das FOLFIRI-Schema (Folinsäure + 5-FU + Irinotecan). Weitere etablierte Therapieoptionen zur Behandlung des mKRK stellen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Antikörper (Bevacizumab) sowie – beim *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS)-Wildtyp (ein bestimmter Genmarker) – Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR; Cetuximab oder Panitumumab) dar (4).

Wesentlich bei Patienten mit mKRK ist eine der individuellen Situation angepasste Behandlung. Mit dem Fortschreiten der Krankheit erhalten die Patienten im Rahmen der Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlungen häufig verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen. Grundsätzliche Therapieziele in dieser Patientengruppe sind eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS, engl. *Progression-free Survival*), die Verkleinerung des Tumors bzw. die Verhinderung des Fortschreitens der Tumorerkrankung und ihrer dadurch bedingten Folgen (z. B. Kompression von Organen) sowie letztlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei möglichst guter Lebensqualität (4). Vor der Einführung von Regorafenib erfolgte ab der dritten Therapielinie im klinischen Alltag häufig eine Re-Therapie mit Anti-Tumorthérapien, auf die der Patient in früheren Therapielinien gut angesprochen hat („*recycling*“). Für die Wirksamkeit dieser Substanzen in späten Therapielinien liegt zurzeit keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT, engl. *Randomized Controlled Trial*) vor, die Therapieentscheidung erfolgte aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs auf individueller Basis zwischen Arzt und Patient.

Bei der Wahl der Substanzen muss zwischen der Wirkung und den potenziellen Nebenwirkungen solcher toxischen Therapien abgewogen werden. Auch die Wahl entsprechender Zweit- und Drittlinientherapien hängt sowohl von vorangegangenen Therapien und der

therapiefreien Zeit als auch von der individuellen Patientensituation, Kontraindikationen und dem jeweiligen Therapieziel ab (1, 4).

Einen Überblick über mögliche Behandlungsstrategien geben die aktuellen internationalen Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) und des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) aus dem Jahre 2012 (28, 29). Die dargestellten Therapieempfehlungen sind weitgehend kongruent mit den Ausführungen der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, stellen jedoch alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen dar (4). Regorafenib ist in die Therapieempfehlungen von NCCN und ESMO integriert, was den Stellenwert der Substanz im Rahmen der Behandlung von Patienten mit mKRK verdeutlicht (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4).

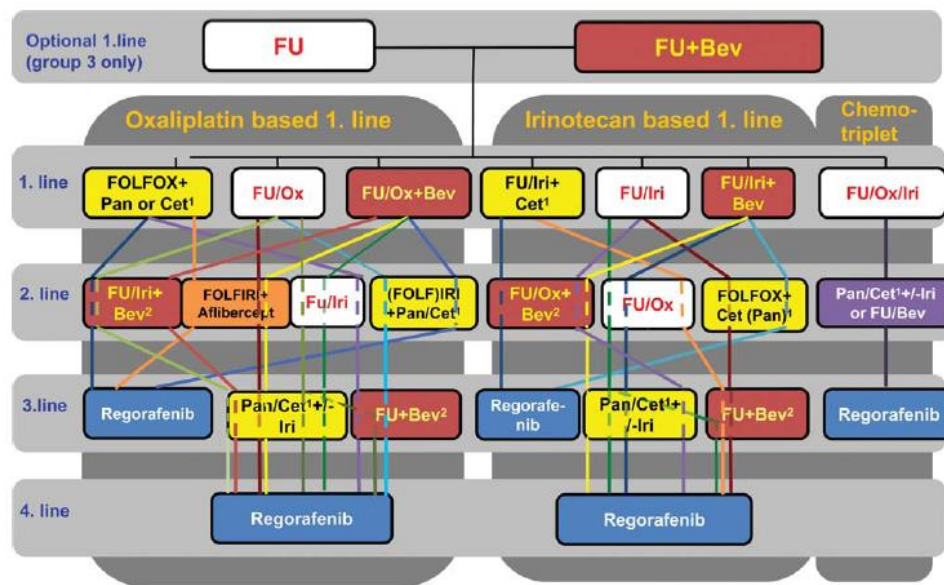


Abbildung 3: Behandlungsschema des fortgeschrittenen / metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß ESMO-Leitlinie (29)

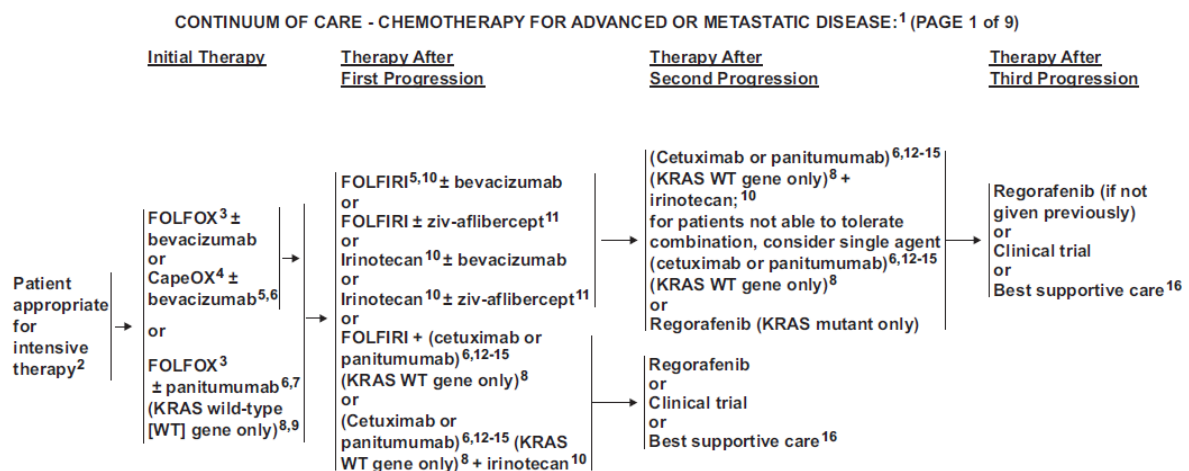


Abbildung 4: Behandlungsschema des fortgeschrittenen / metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß NCCN-Leitlinie (30)

Regorafenib in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Regorafenib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit 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-EGFR-Therapie. Das Anwendungsgebiet von Regorafenib umfasst demnach umfassend vorbehandelte Patienten mit KRK des UICC-Stadiums IV. Dieses Stadium ist durch die Bildung von Metastasen und eine schlechte Überlebensprognose gekennzeichnet (31).

In dieser Situation konnte den Patienten bislang keine weitere Therapieoption mehr angeboten werden. Sie galten als „austherapiert“, da es für sie bis dato keine etablierte Standardtherapie gab, die einen Nachweis eines Nutzens / Zusatznutzens im Sinne einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen konnte. Diese Patienten konnten nur mit BSC-Maßnahmen behandelt werden, um Schmerzen und andere Symptome zu lindern. Mit Regorafenib steht ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der nachweislich die Überlebenszeit verlängert.

Die orale Gabe von Regorafenib in Tablettenform bedeutet zudem, dass Patienten während der Behandlung – anders als bei intravenös verabreichten Chemo- oder Immuntherapien – nicht ins Krankenhaus müssen. Für Patienten in diesem palliativen Setting mit dem Wissen, dass sie nur noch wenige Monate zu leben haben, kann dies einen erheblichen Vorteil bedeuten (32) und die Therapieadhärenz steigern (33). Auch die *European Medicines Agency* (EMA) weist im *Assessment Report* des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu Regorafenib darauf hin, dass orale Therapien gegenüber intravenös verabreichten Therapien einen Vorteil für Patienten in der Krebsbehandlung darstellen (34).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass Regorafenib für diese austherapierten und bisher nur palliativ unterstützend behandelten Patienten die derzeit einzige nachweislich lebensverlängernde Therapieoption darstellt. Aufgrund der oralen Gabe von Regorafenib in Tablettenform werden zudem die Patientenpräferenzen und die Lebensqualität berücksichtigt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die epidemiologische Datenlage bezüglich der Prävalenz und Inzidenz des mKRK in Deutschland ist – insbesondere für vortheraapierte Patienten in verschiedenen Therapiestadien – stark eingeschränkt. Um dennoch die für eine Behandlung mit Regorafenib infrage

kommende Patientenpopulation zu quantifizieren, muss auf verschiedene Quellen unterschiedlicher Qualität zurückgegriffen werden. Die Basis der Darstellung bilden die validen Zahlen aus den zwei aktuellsten Berichten des Robert Koch-Instituts (RKI): „Krebs in Deutschland 2009/2010“, der auch Prognosen für das Jahr 2014 enthält (35), sowie „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010“, der auf Daten der Jahre 1990 bis 2004 basiert und Hochrechnungen bis zum Jahr 2010 angibt (11).

In den folgenden Abschnitten wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie des KRK allgemein (d. h. stadien- und vorthera pieunspezifisch) gegeben und anschließend die Inzidenz und Prävalenz der tatsächlichen Zielpopulation bestmöglich ermittelt.

Epidemiologie des Darmkrebses in Deutschland

In Deutschland stellt Darmkrebs mit aktuell jährlich etwa 70.000 Neuerkrankungen bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung und zugleich die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar (35). Im Jahr 2010 (aktuellste gesicherte Zahl) wurde bei 33.800 Männern und 28.620 Frauen ein KRK neu diagnostiziert (35). Im selben Jahr starben 13.489 Männer und 12.510 Frauen an der Erkrankung (35). Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2010 insgesamt bei 214.300 Patienten (35) (siehe Tabelle 3-4).

Eine Übersicht über die wichtigsten oben genannten epidemiologischen Kennzahlen der Krankheit für die Jahre 2009 und 2010 sowie eine Prognose für das Jahr 2014 – unabhängig von spezifischen Krankheits- bzw. Therapiestadien – ist Tabelle 3-4 zu entnehmen. Hierbei umfassen die aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2009/2010“ des RKI stammenden Angaben zu Darmkrebs neben dem KRK allerdings auch das Analkarzinom und somit zusammenfassend die folgenden ICD-10-Diagnosen (35):

- C18: Bösartige Neubildung des Kolons,
- C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang,
- C20: Bösartige Neubildung des Rektums,
- C21: Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals.

Da aber das Analkarzinom (C21) nur einen sehr geringen Anteil der gesamten Erkrankungsgruppe ausmacht (einige Krebsregister berichten Daten zwischen 1,5% - 2,9% bei Männern und 3,5% - 4,9% bei Frauen (21, 36, 37), in einer weiteren Publikation wird eine Inzidenz von unter 1% angegeben (38)), können die Begriffe Darmkrebs und KRK sowie die entsprechenden epidemiologischen Angaben weitestgehend gleichgesetzt werden (38).

Tabelle 3-4: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen zu Darmkrebs in Deutschland, ICD-10 C18-21 (aus „Krebs in Deutschland 2009/2010“ des RKI)

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Inzidenz, n	34.770	29.540	33.800	28.620	35.500	28.400
Altersstandardisierte Erkrankungsrate, n ^a	60,7	38,3	57,8	36,8	56,2	34,9
Mittleres Erkrankungsalter, Jahre ^b	71	74	71	75	k. A.	k. A.
Sterbefälle, n	13.572	12.504	13.489	12.510	k. A.	k. A.
5-Jahres Prävalenz, n	116.800	99.700	116.200	98.100	k. A.	k. A.
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate, % (2009 – 2010)			53 (47 - 58) ^c	53 (48 - 58) ^c	k. A.	k. A.
Relative 5-Jahres-Überlebensrate, % (2009 – 2010)			64 (57 - 68) ^c	65 (58 - 68) ^c	k. A.	k. A.
a: je 100.000 Personen						
b: Median						
c: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
k. A. = keine Angabe						
Quelle: (35)						

Erkrankungs- und Sterberisiko

Das Lebenszeitrisko, ein KHK zu entwickeln, wird in der Literatur zwischen 5% und 8% angegeben (1). Das RKI berichtet ein Lebenszeitrisko von 7,0% für Männer und von 5,7% für Frauen (35). Darmkrebs ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters und tritt überwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf (35). Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt erst jenseits des 70. Lebensjahres und nur ca. 10% bereits vor dem 55. Lebensjahr (35).

Das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, ist differenziert nach Alter und Geschlecht der folgenden Tabelle 3-5 zu entnehmen. Die deutliche Altersabhängigkeit ist zusätzlich grafisch in Abbildung 5 anhand der altersspezifischen Erkrankungsraten getrennt für Männer und Frauen dargestellt.

Tabelle 3-5: Erkrankungsrisiko für Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2010)

Männer im Alter von	Erkrankungsrisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	0,1%	(1 von 920)	7,1%	(1 von 14)
45 Jahren	0,4%	(1 von 240)	7,1%	(1 von 14)
55 Jahren	1,3%	(1 von 79)	7,0%	(1 von 14)

	Erkrankungsrisiko			
65 Jahren	2,4%	(1 von 41)	6,4%	(1 von 16)
75 Jahren	3,4%	(1 von 29)	5,1%	(1 von 20)
Lebenszeitrisiko			7,0%	(1 von 14)
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	0,1%	(1 von 1.000)	5,7%	(1 von 17)
45 Jahren	0,3%	(1 von 300)	5,7%	(1 von 18)
55 Jahren	0,7%	(1 von 140)	5,5%	(1 von 18)
65 Jahren	1,4%	(1 von 69)	5,0%	(1 von 20)
75 Jahren	2,4%	(1 von 42)	4,1%	(1 von 24)
Lebenszeitrisiko			5,7%	(1 von 17)
Quelle: (35)				

je 100.000

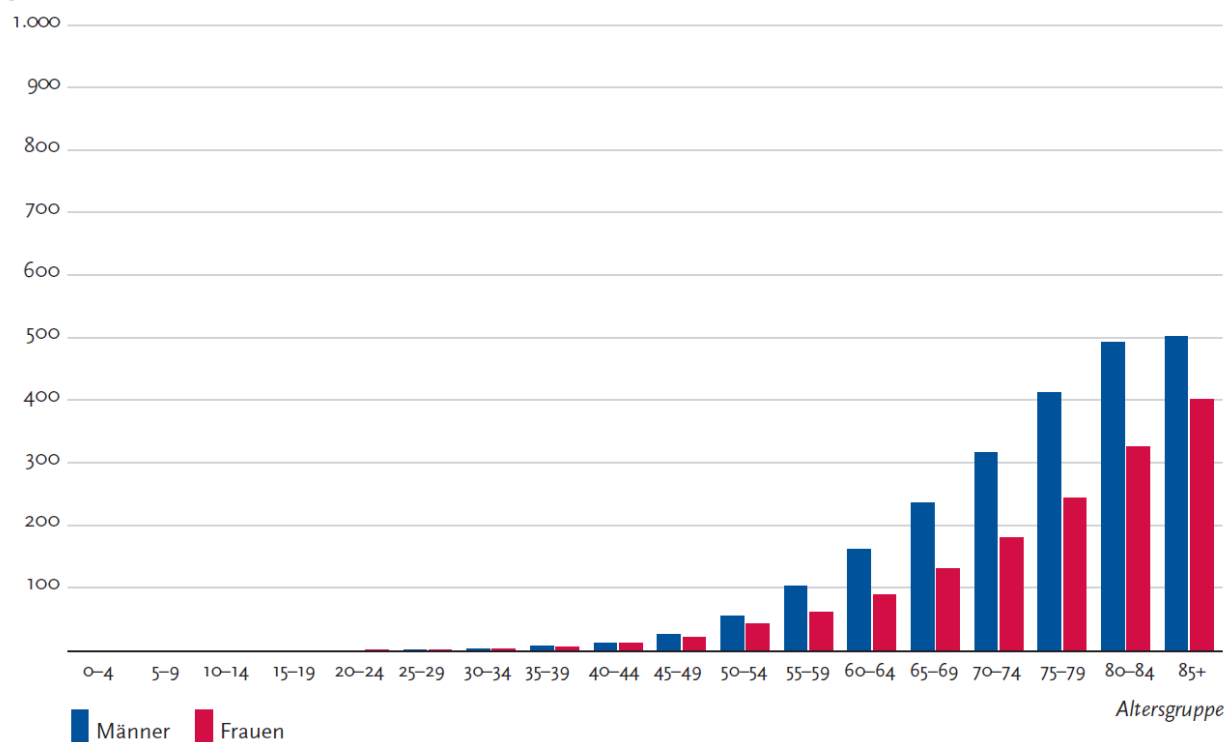


Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsrate für Darmkrebs in Deutschland nach Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2009-2010) (35)

In der Statistik krebserkrankter Todesursachen steht das KKR mit jährlich über 25.000 Sterbefällen in Deutschland immer noch an zweiter Stelle (35) – und das, obwohl die altersstandardisierte Sterberate seit Mitte der 1980er Jahre kontinuierlich zurückgeht (11). So lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate 1980 noch bei 45% und hat sich bis zu den Jahren 2009 - 2010 bei Männern auf 64% und bei Frauen auf 65% verbessert (11, 35). Damit gehört das KKR insgesamt zu den Krebsarten mit mittlerer Prognose. Eine dezidierte Darstellung des Sterberisikos nach Alter und Geschlecht findet sich in Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Sterberisiko bei Darmkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (ICD-10 C18-21, Datenbasis 2010)

	Sterberisiko	
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	<0,1% (1 von 4.200)	3,1% (1 von 32)
45 Jahren	0,1% (1 von 860)	3,1% (1 von 32)
55 Jahren	0,4% (1 von 260)	3,1% (1 von 32)
65 Jahren	0,9% (1 von 110)	3,0% (1 von 33)
75 Jahren	1,6% (1 von 63)	2,7% (1 von 37)
Lebenszeitrisko		3,0% (1 von 33)
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	<0,1% (1 von 4.000)	2,6% (1 von 38)
45 Jahren	0,1% (1 von 1.200)	2,6% (1 von 38)
55 Jahren	0,2% (1 von 460)	2,6% (1 von 38)
65 Jahren	0,5% (1 von 190)	2,5% (1 von 40)
75 Jahren	1,1% (1 von 91)	2,3% (1 von 44)
Lebenszeitrisko		2,6% (1 von 38)
Quelle: (35)		

Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Um die jährliche Inzidenz des mKRK zu ermitteln, müssen zwei „Inzidenzpopulationen“ berücksichtigt werden:

- **Inzidenzpopulation „neu“:** Diese Population umfasst sämtliche Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum von einem Jahr neu ein KKR diagnostiziert wird, welches sich bei Diagnosestellung bereits im UICC-Stadium IV befindet.
- **Inzidenzpopulation „Progress“:** Diese Population umfasst sämtliche Patienten, die bereits an einem (noch nicht metastasierten) KKR erkrankt waren und deren Erkrankung im betrachteten Zeitraum von einem Jahr ins UICC-Stadium IV voranschreitet. Die Patienten zählen nicht zu den „inzidenten“ Patienten mit KKR im eigentlichen Sinne, jedoch sind sie durch den Progress ihrer Erkrankung als „inzident

im UICC-Stadium IV“ zu betrachten und in der Gesamtinzidenzpopulation zu berücksichtigen.

Ermittlung der Inzidenzpopulation „neu“

Um die Patientenpopulation zu ermitteln, bei denen ein KRK neu diagnostiziert wird, welches sich bei Diagnose bereits in Stadium IV befindet, müssen aus der Gesamtinzidenz aller KRK in Deutschland (für das Jahr 2014 auf 63.900 prognostiziert (35)) jene identifiziert werden, die sich bereits in einem metastasierten Stadium befinden. Wie bereits angegeben, wird in der internationalen Literatur bereits das Vorliegen von Metastasen bei etwa 20 - 30% der KRK zum Zeitpunkt der Diagnose berichtet (14-16). Diese Publikationen dokumentieren allerdings nur die Situation in den USA bzw. Australien. Um zusätzlich Informationen über die UICC-Stadienverteilung bei Diagnose eines KRK in Deutschland zu erhalten, wurden alle epidemiologischen / bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland im Hinblick auf die Dokumentation von UICC-Stadien dieser Diagnosen überprüft. Alle Fälle von KRK, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, können – unabhängig vom Stadium des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls – dem UICC-Stadium IV zugeordnet werden (siehe Tabelle 3-3). Informationen zum Anteil an Patienten im UICC-Stadium IV lassen daher Rückschlüsse auf die Inzidenz des mKRK zu. Das Ergebnis der Recherche (durchgeführt August 2015) ist Tabelle 3-7 zu entnehmen. Jene Krebsregister, deren Berichte Angaben zum UICC-Stadien enthalten, sind in der Tabelle Grau hinterlegt. In den weiteren Ausführungen werden nur noch diese Krebsregisterberichte berücksichtigt.

Tabelle 3-7: Ergebnisse der strukturierten Recherche (durchgeführt August 2015) in unterschiedlichen epidemiologischen Krebsregistern Deutschlands

Krebsregister	Veröffentlichte Jahres- bzw. Datenberichte	Angaben zu den Anteilen der UICC-Stadien bei Diagnose Darmkrebs
Krebsregister Baden-Württemberg	Krebs in Baden-Württemberg - Jahresbericht 2009 (39)	Ja
Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern	Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern – Krebs in Bayern in den Jahren 2009 und 2010 (6)	Nein
Krebsregister Bremen	Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011, 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters (40)	Ja
Hamburgisches Krebsregister	Hamburger Krebsdokumentation 2007 - 2009 (41)	Ja
Krebsregister Hessen	Krebs in Hessen, Inzidenz und Mortalität 2010 (42)	Nein
Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen	Jahresbericht 2014 mit Datenbericht 2012 (36)	Nein
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen	Krebs in Niedersachsen 2012 (37)	Nein

Krebsregister Rheinland-Pfalz	Krebs in Rheinland-Pfalz – Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2014 für das Diagnosejahr 2011 (43)	Ja
Krebsregister Saarland	Krebs im Saarland – Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997 - 2006, Bericht für die Jahre 2004 - 2006 (44)	Nein
Krebsregister Schleswig-Holstein	Krebs in Schleswig-Holstein – Band 10 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011 (21)	Ja
Gemeinsames Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen	Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht (22) [Anmerkung: Es gibt bereits einen Jahresbericht für die Jahre 2007/2008 und es liegen auch separate Berichte für Mecklenburg-Vorpommern (2007/2008) sowie Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen (2008/2009) vor, allerdings wird die Verteilung auf die UICC-Stadien dort ausschließlich grafisch dargestellt.]	Ja
Deutsches Kinderkrebsregister	Aufgrund der pädiatrischen Zielpopulation ausgeschlossen	Nein

Die prozentualen Anteile der UICC-Stadien an allen Diagnosen können auf zwei Arten berechnet werden, wobei Rechenart 1 bei den Krebsregistern dominiert:

- **Rechenart 1:** Bei der Berechnung der Anteile der UICC-Stadien werden die Diagnosen mit unbekanntem UICC-Stadium nicht berücksichtigt, d. h. es werden die Anteile der UICC-Stadien exklusive des Anteils unbekannter Diagnosen gleich 100% gesetzt. Es entstehen dadurch höhere Prozentsätze als bei Rechenart 2. Es lässt sich nicht sagen, ob die ermittelten Werte eine Über- oder Unterschätzung darstellen.
- **Rechenart 2:** Bei der Berechnung der Anteile der UICC-Stadien werden die Diagnosen mit unbekanntem UICC-Stadium in die Berechnung einbezogen, d. h. es werden die Anteile der UICC-Stadien inklusive des Anteils unbekannter Diagnosen gleich 100% gesetzt. Die ermittelten Werte stellen damit die definitive Untergrenze und vermutlich eine Unterschätzung dar.

Die Krebsregister von Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein sowie das GKR haben in ihren Berichten ausschließlich die Anteile nach Rechenart 1 dargestellt. Im Bericht des Hamburgischen Krebsregisters sind die Anteile anhand von beiden Rechenmodellen angegeben. Im Bremer Krebsregister dahingegen nur nach Rechenart 2. In der folgenden Tabelle 3-8 sind die Anteile sowohl nach Rechenart 1 und 2 dargestellt, die Werte wurden dazu teilweise selbst berechnet (21, 22, 39-41). Lediglich für das Bremer Krebsregister konnte eine Nachberechnung nach Rechenart 1 nicht erfolgen, da hier lediglich Prozentwerte angegeben sind.

Tabelle 3-8: Angaben zum UICC-Anteil bei inzidenten Fällen des Kolorektalkarzinoms

Krebsregister Baden-Württemberg, Diagnosejahr 2009; ICD-10 C18 – C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1		Rechenart 2 ^a	
	Männer und Frauen		Männer und Frauen	
I	20,8%		13,4%	
II	23,8%		15,4%	
III	26,4%		17,1%	
IV	28,8%		18,6%	
unbekannt	nicht berücksichtigt		35,5%	
Gesamt	100%		100%	
a: eigene Berechnung; Quelle: (39), eigene Darstellung				
Bremer Krebsregister, Diagnosejahre 2010 – 2011, ICD-10 C18 – C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1 ^a		Rechenart 2	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0	-	-	23,9%	15,2%
I	-	-	5,6%	6,8%
II	-	-	10,2%	12,3%
III	-	-	10,5%	12,7%
IV	-	-	15,5%	17,1%
unbekannt	-	-	34,2%	45,1%
Gesamt	-	-	100%	100%
a: eigene Berechnung nicht möglich; Quelle: (40), eigene Darstellung				
Hamburgisches Krebsregister, Diagnosejahre 2007 - 2009, ICD-10 C18 - C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1		Rechenart 2	
	Männer und Frauen		Männer und Frauen	
I	11,8%		5,9%	
II	16,9%		8,5%	
III	23,1%		11,6%	
IV	48,2%		24,3%	
unbekannt	nicht berücksichtigt		49,6%	
Gesamt	100%		100 %	
Quelle: (41), eigene Darstellung				
Krebsregister Schleswig-Holstein, Diagnosejahre 2009 - 2011, ICD-10 C18 - C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1		Rechenart 2 ^a	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
I	16,7%	15,9%	10,6%	9,7%

II	25,1%	25,7%	16,0%	15,7%
III	28,1%	31,7%	17,9%	19,3%
IV	30,1%	26,8%	19,2%	16,4%
unbekannt	nicht berücksichtigt	nicht berücksichtigt	36,3%	38,9%
Gesamt	100%	100%	100%	100%
a: eigene Berechnung; Quelle: (21), eigene Darstellung				
Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, Diagnosejahre 2005 - 2006, ICD-10 C18 - C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1		Rechenart 2 ^a	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
I	19,6%	19,1%	13,2%	12,6%
II	26,2%	27,3%	17,6%	18,0%
III	26,8%	27,9%	18,0%	18,4%
IV	27,4%	25,7%	18,4%	17,0%
unbekannt	nicht berücksichtigt	nicht berücksichtigt	32,9%	33,9%
Gesamt	100%	100%	100%	100%
a: eigene Berechnung; Quelle: (45), eigene Darstellung				

Die vorliegenden Informationen wurden im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zur Berechnung der Anzahl an metastasierten Patienten bewertet.

Das **Epidemiologische Krebsregister Baden-Württemberg** gibt für das Jahr 2009 den Anteil der Diagnosen, zu denen keine Angabe zum UICC-Stadium gemacht wurde, mit 35,5% an. Der Anteil inzidenter Fälle mit UICC-Stadium IV wird hier für Männer und Frauen gemeinsam dargestellt und liegt nach Rechenart 1 bei 28,8% und nach Rechenart 2 bei 18,6%.

Im Bericht des **Bremer Krebsregisters** für die Diagnosejahre 2010 bis 2011 wird der Anteil der Diagnosen ohne Angaben zum UICC-Stadium mit 34,2% bei Männern und 45,1% bei Frauen angegeben. Die Anteile der UICC-Stadien IV werden für Männer und Frauen getrennt dargestellt und liegen nach Rechenart 2 bei 15,5% (Männer) bzw. 17,1% (Frauen).

Die Daten des **Hamburgischen Krebsregisters** beziehen sich auf die Jahre 2007 bis 2009 und weisen mit knapp 50% den höchsten Anteil an nicht dokumentierten UICC-Stadien auf. Der Anteil des UICC-Stadiums IV stellt mit 48,2% nach Rechenart 1 bzw. 24,3% nach Rechenart 2 mit Abstand den höchsten berichteten Anteil im Vergleich zu den anderen Krebsregistern dar. Die Daten aus Hamburg weisen mit insgesamt zwischen 95% und 100% eine sehr gute Vollständigkeit auf.

Im Bericht des **Krebsregisters Schleswig-Holstein** für die Diagnosejahre 2009 bis 2011 liegt der Anteil der Diagnosen, bei denen keine Angabe zum UICC-Stadium gemacht wurde, mit 36,3% bei den Männern sowie 38,9% bei den Frauen deutlich unter dem des Hamburgischen

Krebsregisters. Die Anteile der UICC-Stadien IV werden hier zudem für Männer und Frauen getrennt angegeben. Sie liegen mit 30,1% (Männer) bzw. 26,8% (Frauen) nach Rechenart 1 und 19,2% (Männer) bzw. 16,4% (Frauen) nach Rechenart 2 jeweils deutlich unter den Angaben aus Hamburg. Die Vollzähligkeit der erfassten Diagnosen ist mit über 95% ebenfalls sehr gut.

Im Bericht des **Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen** (GKR) für die Jahre 2005 und 2006 liegt der Anteil der Diagnosen, bei denen kein UICC-Stadium erfasst wurde, mit 32,9% bei Männern und 33,9% bei Frauen in einer ähnlichen Größenordnung wie beim Krebsregister Schleswig-Holstein. Es erfolgt ebenfalls eine Differenzierung nach Männern und Frauen. Der Anteil des UICC-Stadiums IV an allen Diagnosen ist mit 27,4% (Männer) bzw. 25,7% (Frauen) nach Rechenart 1 und 18,4% (Männer) bzw. 17,0% (Frauen) nach Rechenart 2 jeweils sehr ähnlich wie in Schleswig-Holstein. Allerdings ist die Vollzähligkeit der erfassten Diagnosen mit unter 80% nicht gut.

Damit liegen die von den verschiedenen Krebsregisterberichten dokumentierten Werte zum Anteil des UICC-Stadiums IV nach Rechenart 1 etwa bei 27 - 30% mit einem „Ausreißerwert“ von 48% aus Hamburg. Auf Basis der konservativen Rechenart 2 liegen sie zwischen 16% und 19% (ohne Hamburg). Diese aus den deutschen Krebsregistern gewonnenen Werte plausibilisieren die Werte aus den bereits zitierten internationalen Erhebungen, die bei etwa 20 - 30% liegen (14-16).

Aus pragmatischen Gründen wird aus sämtlichen ermittelten Prozentsätzen (mit Ausnahme von Hamburg, weil dieser Wert offensichtlich ein „Ausreißer“ ist) ein Mittelwert von 25% vorgeschlagen und für die weiteren Berechnungen verwendet. Um Angaben zur Unsicherheit in den Daten angeben zu können, wird zusätzlich zu diesem Mittelwert eine Spannweite berechnet. Hierfür werden Anteile an UICC-Stadium IV von 20% und 30% als Minimum und Maximum zugrunde gelegt.

Verknüpft man die Prozentsätze mit den prognostizierten Darmkrebsfällen für 2014 (über alle Stadien hinweg, siehe Tabelle 3-4), ergibt sich daraus folgende Rechnung zur Ermittlung der inzidenten Fälle von KRK im UICC-Stadium IV:

Mittelwert:

$$\begin{aligned}\text{Inzidenz (alle Stadien)} \times 25\% &= \text{Inzidenz (Stadium IV)} \\ 63.900 \times 25\% &= 15.975\end{aligned}$$

Spanne:

Minimum:

$$\begin{aligned}\text{Inzidenz (alle Stadien)} \times \text{Minimum Anteil UICC-Stadium IV} &= \text{Minimum} \\ \text{Inzidenz (Stadium IV)} & \\ 63.900 \times 20\% &= 12.780\end{aligned}$$

Maximum:

Inzidenz (alle Stadien) x Maximum Anteil UICC-Stadium IV = Maximum
Inzidenz (Stadium IV)

$$63.900 \times 30\% = 19.170$$

Dieser Berechnung zufolge gab es im Jahr 2014 etwa 15.975 [Spanne: 12.780 bis 19.170] neue Fälle von KHK, die erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden.

Ermittlung der Inzidenzpopulation „Progress“

Um die Anzahl von bereits an einem KHK erkrankten Patienten zu berechnen, die jährlich neu ins metastasierte Stadium kommen, werden Informationen darüber benötigt, wie viele Patienten, die initial keine Metastasen aufwiesen, im Verlauf der Erkrankung Metastasen entwickeln. Hierzu liegen Publikationen vor, die das Auftreten von Metastasen bei ca. 20% der Patienten im erstdiagnostizierten UICC-Stadium II oder III im späteren Verlauf berichten (26, 46).

Setzt man voraus, dass sowohl die Inzidenz in den verschiedenen UICC-Stadien als auch der Anteil an Patienten, die im Verlauf Metastasen entwickelt haben, in den letzten Jahren in etwa konstant war, so kann man von einem „Fließgleichgewicht“ ausgehen. Demzufolge ließe sich die Anzahl von Patienten durch folgende Rechnung ermitteln: Anzahl neuerkrankter Patienten in UICC-Stadium II und III multipliziert mit 20%. Es wird der Einfachheit halber in dieser Rechnung davon ausgegangen, dass Patienten, die im UICC-Stadium I diagnostiziert werden, keine Metastasen innerhalb eines Jahres entwickeln, da für sie sehr hohe Überlebensraten gelten (21).

Um die Anzahl neuerkrankter Patienten in Stadium II und III zu ermitteln, können erneut die in den Krebsregistern dokumentierten Anteile der UICC-Stadien (siehe Tabelle 3-8) herangezogen werden. Der Anteil der UICC-Stadien IV wurde bereits ermittelt. Wird entsprechend der Anteil des UICC-Stadiums I ermittelt, können diese Anteile von der Gesamtinzidenz subtrahiert werden und man erhält die Inzidenz der UICC-Stadien II und III.

Um den Anteil des UICC-Stadiums I zu berechnen, muss erneut ein Mittelwert aus den verschiedenen Krebsregister-Angaben ermittelt werden. Nach Rechenart 1 liegen die Prozentanteile des UICC-Stadiums I laut den Krebsregistern Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein sowie dem GKR etwa zwischen 17% und 21%, das Hamburgische Krebsregister berichtet auch hier einen deutlich abweichenden Wert von 12% (siehe Tabelle 3-8). Betrachtet man die konservative Rechenart 2, so ergeben sich naturgemäß insgesamt deutlich geringere Prozentangaben von etwa 7 - 13% (Bremer Krebsregister, Krebsregister Schleswig-Holstein und GKR) bzw. von nur 6% in Hamburg, da dort der Anteil der Diagnosen mit unbekanntem UICC-Stadium sehr hoch ist. Für die Berechnung des Anteils des UICC-Stadiums wird der Mittelwert von 15% vorgeschlagen. Um Angaben zur Unsicherheit in den Daten angeben zu können, wird zusätzlich zum Mittelwert eine Spannweite berechnet. Hierfür werden Anteile an UICC-Stadium I von 7% und 13% als Minimum und Maximum zugrunde gelegt.

Mittelwert:

Inzidenz (alle Stadien) x Mittelwert Anteil UICC-Stadium I = Mittelwert Inzidenz (I)
 $63.900 \times 15\% = 9.585$

Spanne:

Minimum:

Inzidenz (alle Stadien) x Minimum Anteil UICC-Stadium I = Minimum Inzidenz (Stadium I)
 $63.900 \times 7\% = 4.473$

Maximum:

Inzidenz (alle Stadien) x Maximum Anteil UICC-Stadium I = Maximum Inzidenz (Stadium I)
 $63.900 \times 13\% = 8.307$

Schließlich kann die Inzidenz der UICC-Stadien II und III berechnet werden. Die Berechnung der Spannweite erfolgt ebenfalls wie in den vorherigen Schritten.

Mittelwert:

Inzidenz (alle Stadien) – Mittelwert Inzidenz (IV) – Mittelwert Inzidenz (I) =
Mittelwert Inzidenz (II - III)
 $63.900 - 15.975 - 9.585 = 38.340$

Spanne:

Minimum:

Inzidenz (alle Stadien) – maximale Inzidenz (IV) – maximale Inzidenz (I) =
minimale Inzidenz (II - III)
 $63.900 - 19.170 - 8.307 = 36.423$

Maximum:

Inzidenz (alle Stadien) – minimale Inzidenz (IV) – minimale Inzidenz (I) =
maximale Inzidenz (II - III)
 $63.900 - 12.780 - 4.473 = 46.647$

Aufgrund der Annahme, dass 20% der initial in UICC-Stadium II und III diagnostizierten Patienten mit KRK im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, müssen diese Zahlen nun mit 20% multipliziert werden. Die Berechnung des Mittelwerts und der Spanne erfolgt analog zu den vorherigen Schritten:

Mittelwert:

Mittelwert Inzidenz UICC-Stadium II und III x 20% = Mittelwert Inzidenz UICC-Stadium IV „Progress“
 $38.340 \times 20\% = 7.668$

Spanne:

Minimum:

Minimum Inzidenz UICC-Stadium II und III x 20% = Minimum Inzidenz UICC-Stadium IV „Progress“
 $36.423 \times 20\% = 7.285$

Maximum:

$$\begin{aligned} &\text{Maximum Inzidenz UICC-Stadium II und III} \times 20\% = \text{Maximum Inzidenz} \\ &\text{UICC-Stadium IV „Progress“} \\ &46.647 \times 20\% = 9.329 \end{aligned}$$

Dieser Berechnung zufolge gelangen jährlich 7.668 (Spanne 7.285 bis 9.329) Patienten mit KRK ins metastasierte Stadium, bei denen die Erkrankung zuvor im nicht metastasierten Stadium diagnostiziert worden war.

Berechnung der Gesamtinzidenzpopulation

Um die Anzahl aller inzidenten Patienten mit KRK im Stadium IV zu berechnen, werden die beiden „Inzidenzpopulationen“ addiert.

- Inzidenzpopulation „neu“: Patienten, bei denen ein KRK neu diagnostiziert wird, welches sich bei Diagnosestellung bereits im UICC-Stadium IV befindet: 15.975 Patienten (Spanne: 12.780 bis 19.170).
- Inzidenzpopulation „Progress“: Patienten, die bereits an einem KRK erkrankt waren, das nun ins UICC-Stadium IV vorangeschritten ist: 7.668 Patienten (Spanne 7.285 bis 9.329).

Mittelwert:

$$\begin{aligned} &\text{Mittelwert Inzidenz UICC-Stadium IV „neu“} + \text{Mittelwert UICC-Stadium IV} \\ &\text{„Progress“} = \text{Mittelwert Gesamtinzidenz} \\ &15.975 + 7.668 = 23.643 \end{aligned}$$

Spanne:

Minimum:

$$\begin{aligned} &\text{Minimum Inzidenz UICC-Stadium IV „neu“} + \text{Minimum UICC-Stadium IV} \\ &\text{„Progress“} = \text{Minimum Gesamtinzidenz} \\ &12.780 + 7.285 = 20.065 \end{aligned}$$

Maximum:

$$\begin{aligned} &\text{Maximum Inzidenz UICC-Stadium IV „neu“} + \text{Maximum UICC-Stadium IV} \\ &\text{„Progress“} = \text{Maximum Gesamtinzidenz} \\ &19.170 + 9.329 = 28.499 \end{aligned}$$

Es wird damit von einer aktuellen Gesamtinzidenz von 23.643 (Spanne 20.065 bis 28.499) Patienten mit mKRK ausgegangen. Diese Zahl stellt aufgrund der beschriebenen Annahmen, die für die Rechnung getroffen werden mussten, und der Limitationen der zugrunde liegenden Daten lediglich eine Schätzung dar. Zur besseren Übersicht veranschaulicht die folgende Abbildung 6 noch einmal den zuvor beschriebenen Rechenweg.

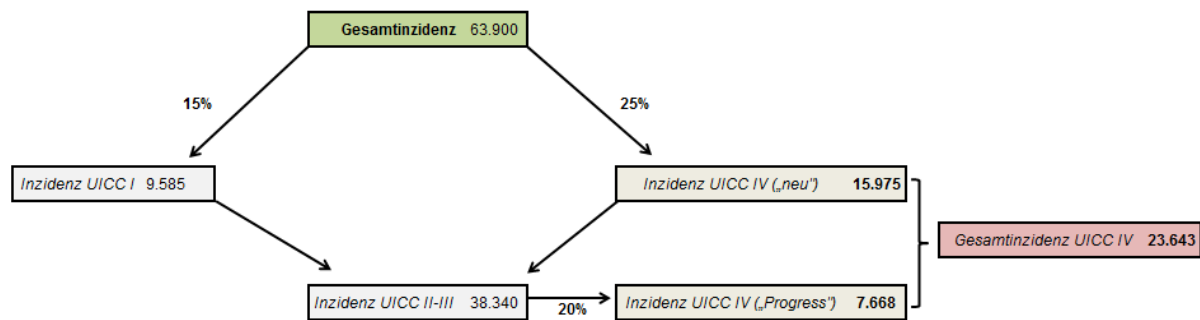


Abbildung 6: Übersicht zur Berechnung der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms im UICC-Stadium IV (Berechnung des Mittelwerts)

Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Valide Angaben zur Prävalenz des mKRK sind weder in den Berichten der Krebsregister noch in sonstigen deutschen oder internationalen Publikationen zu finden. Die im vorangegangenen Abschnitt ermittelten prozentualen Anteile des UICC-Stadiums IV gelten nur für inzidente Fälle und können nicht auf die Prävalenz angewendet werden.

Allerdings kann die Prävalenz gemäß *Freeman & Hutchinson* (1980) – unter der Annahme, dass es sich beim mKRK um einen sogenannten epidemiologischen „Steady State“ handelt – anhand der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Falle Überlebenszeit in Stadium IV) in folgender Weise berechnet werden (47):

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Dauer der Erkrankung (Überlebenszeit)}$$

Im vorherigen Abschnitt wurde eine Inzidenz des mKRK von 23.643 (Spanne 20.065 bis 28.499) ermittelt. Gemäß den Angaben der EMA im CHMP Assessment Report zu Regorafenib ist im UICC-Stadium IV eine durchschnittliche Überlebenszeit von ca. 20 Monaten zu erwarten (34). *Hölzel et al.* (2009) berichten anhand von Daten des Tumorregisters München von einer medianen Überlebenszeit von 17 Monaten ab dem Zeitpunkt der Metastasierung (31). Für die Anwendung der Formel gemäß *Freeman & Hutchinson* (1980) wird im Folgenden der Einfachheit halber eine Überlebenszeit von 1,5 Jahren (18 Monaten) angenommen und für die Berechnung der Spannweite die minimale und maximale Anzahl an inzidenten Patienten pro Jahr (20.065 bis 28.499 Patienten) herangezogen.

Mittelwert:

$$23.643 \text{ inzidente Patienten pro Jahr} \times 1,5 \text{ Jahre Überlebenszeit} = 35.465 \text{ Patienten}$$

Spanne:

Minimum:

$$\text{Minimum inzidente Patienten pro Jahr} \times 1,5 \text{ Jahre Überlebenszeit} = \text{Minimum prävalente Patienten im UICC-Stadium IV}$$

$$20.065 \text{ inzidente Patienten pro Jahr} \times 1,5 \text{ Jahre Überlebenszeit} = 30.098$$

Maximum:

Maximum inzidente Patienten pro Jahr x 1,5 Jahre Überlebenszeit = Maximum
prävalente Patienten im UICC-Stadium IV

28.499 inzidente Patienten pro Jahr x 1,5 Jahre Überlebenszeit = 42.749

Dieser Berechnung zufolge ist für das Jahr 2014 mit 35.465 (Spanne 30.098 bis 42.749) prävalenten Patienten mit mKRK zu rechnen.

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.

Bisherige Entwicklung der Epidemiologie des Darmkrebses

Der RKI-Bericht „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland“ (11) enthält Informationen zur Entwicklung der Inzidenzen und verschiedenen Prävalenzen zwischen 1990 und 2004 sowie teilweise Hochrechnungen bis 2010. Zudem liegen gesicherte Inzidenzen und 5-Jahres-Prävalenzen aus den Jahren 2009 und 2010 sowie eine Prognose für das Jahr 2014 im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2009/2010“ (35) vor. Angaben zur Entwicklung der Epidemiologie spezifischer Krankheits- und Therapiestadien sind weder in den RKI-Berichten noch in den Berichten der Krebsregister der Länder enthalten, sodass sich die Angaben hier wieder auf Darmkrebs allgemein beziehen.

Entwicklung der Inzidenz und Sterberaten

Seit den 1980er-Jahren hat die altersstandardisierte Inzidenz von Darmkrebs bei Männern und Frauen bis zum Jahr 2000 um 45% bzw. 25% zugenommen und ist seitdem etwa konstant geblieben (11). Altersspezifisch stiegen die Erkrankungsraten am stärksten bei den über 75-jährigen Frauen und den 55- bis 74-jährigen Männern. Die altersstandardisierten Sterberaten nahmen dagegen bei Frauen seit 1980 um insgesamt 35%, bei Männern um 20% ab (11).

Einen Überblick über die Entwicklung der Inzidenz und Sterberate von 1980 bis 2004 bietet Abbildung 7. Die Daten deuten darauf hin, dass die altersstandardisierten Inzidenzraten auch innerhalb der nächsten Jahre weitgehend konstant bleiben oder tendenziell eher sinken, da bereits seit dem Jahr 2000 eine leichte Abnahme der Zahlen zu beobachten ist.



Abbildung 7: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle mit Darmkrebs sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard) nach Geschlecht (ICD-10 C18 - C21, Deutschland 1980 – 2004; (11))

Entwicklung der Prävalenz

Der Anteil an Frauen, bei denen in den vorausgegangenen fünf bzw. zehn Jahren Darmkrebs diagnostiziert wurde, ist von 1990 bis 2004 um 38% auf 113.200 (5-Jahres-Prävalenz) bzw. um 48% auf 174.300 (10-Jahres-Prävalenz) angestiegen (11). Im gleichen Zeitraum stieg die 5-Jahres-Prävalenz bei den Männern sogar um 79% auf 114.500 und die 10-Jahres-Prävalenz um 86% auf 170.100. Betrachtet man einzelne Altersgruppen, so war der stärkste Anstieg bei den 60- bis 79-jährigen Männern und bei den über 80-jährigen Frauen zu beobachten. Die insgesamt starke Zunahme der Prävalenzen ist vor allem durch die Abnahme der Sterberate und den demographischen Wandel der Bevölkerung zu erklären (11).

Tabelle 3-9 sind die prozentualen Veränderungen der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen zwischen den Jahren 1990 und 2004 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Veränderung der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen und Bevölkerungszahlen für Darmkrebs, ICD-10 C18 - C21; nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland (1990 bis 2004)

Alter in Jahren	Männer			Frauen		
	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	Bevölkerung	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	Bevölkerung
0 - 49	+ 26%	+ 29%	- 1%	+ 11%	+ 16%	- 1%
50 - 59	+ 13%	+ 18%	- 7%	+ 5%	+ 15%	- 5%
60 - 69	+ 110%	+ 121%	+ 45%	+ 21%	+ 33%	+ 14%
70 - 79	+ 121%	+ 134%	+ 61%	+ 40%	+ 47%	+ 14%
80 +	+ 52%	+ 50%	+ 16%	+ 74%	+ 80%	+ 18%
Gesamt	+ 79%	+ 86%	+ 5%	+ 38%	+ 48%	+ 3%
Quelle: (11)						

Das RKI rechnete in seinem 2010 veröffentlichten Bericht noch mit einem weiteren Anstieg der 5-Jahres-Prävalenzen auf 129.000 bei Männern bzw. 119.000 bei Frauen für das Jahr 2010 (11). In dem im Jahr 2013 veröffentlichten RKI-Bericht werden dann aber 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009 und 2010 berichtet (35), die nicht ganz in den Verlauf zu den für 2004 bzw. 2010 angegebenen Zahlen passen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Übersicht über die in den RKI-Berichten angegebenen 5-Jahres-Prävalenzen für Darmkrebs

Jahr	5-Jahres-Prävalenz		Quelle
	Männer	Frauen	
2004	114.500	113.200	RKI-Bericht 2010 (11)
2009	116.800	99.700	RKI-Bericht 2013 (35)
2010	116.200	98.100	RKI-Bericht 2013 (35)
2010 (Prognose)	129.000	119.000	RKI-Bericht 2010 (11)
Quelle: (11, 35)			

Ein grafischer Überblick über die Entwicklung der 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen von 1990 bis 2004 sowie eine Prognose bis 2010 (gestrichelte Linie) ist in Abbildung 8 dargestellt. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die Hochrechnung des RKI für 2010 vermutlich eine leichte Überschätzung darstellt.

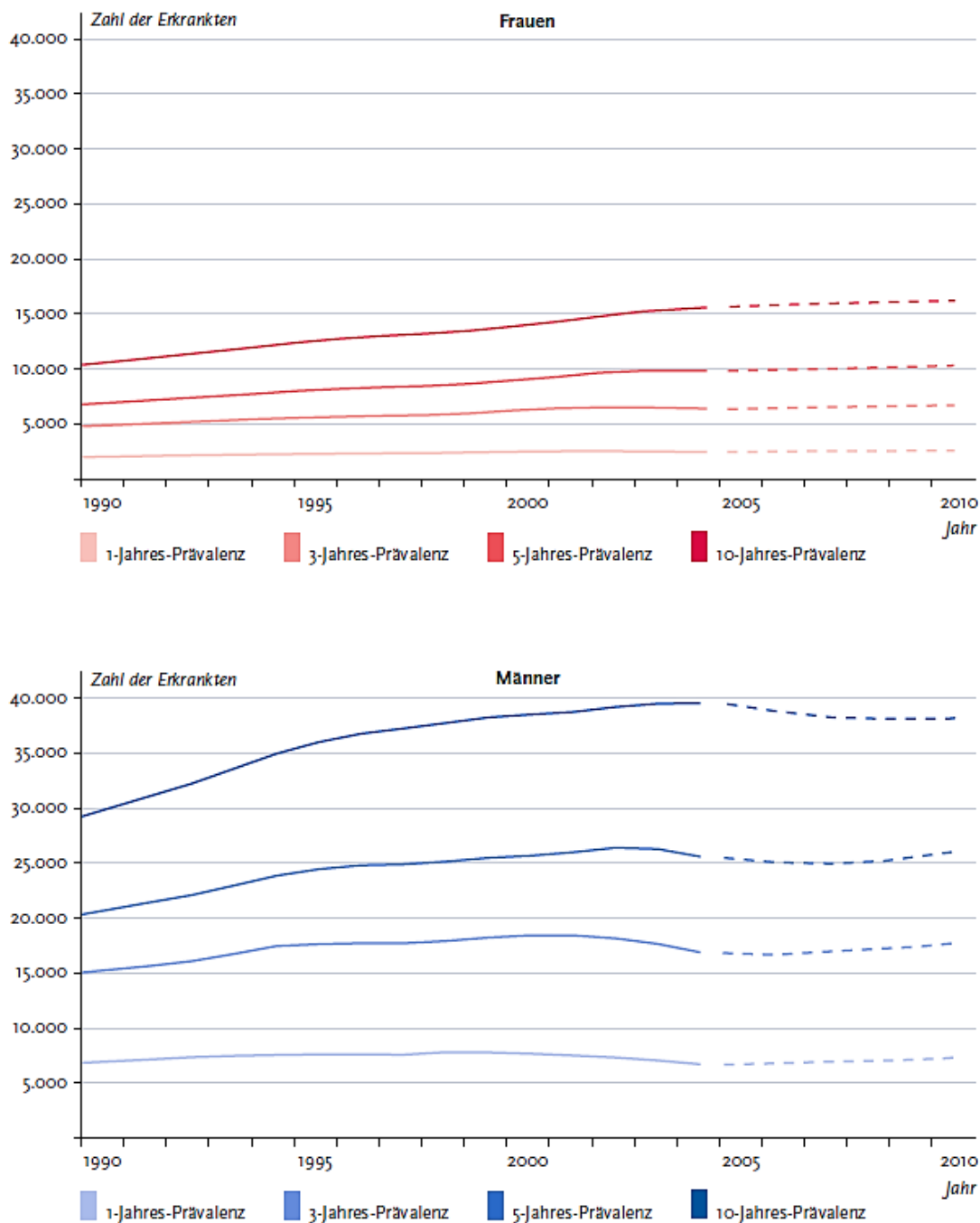


Abbildung 8: Übersicht der 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen für Darmkrebs (ICD-10 C18 - C21) nach Geschlecht, Deutschland 1990 - 2004 mit Projektion bis 2010 (11)

Zukünftige Entwicklung der Epidemiologie des Darmkrebses

Wie bereits beschrieben, sind die altersstandardisierten Inzidenzraten in den letzten Jahren weitestgehend konstant. Für das Jahr 2014 rechnet das RKI mit einer Inzidenzrate je 100.000 von 56,2 bei Männern und 34,9 bei Frauen. Die erwarteten Zahlen sind annähernd identisch mit denen aus dem Jahr 2010, die bei 57,8 bei Männern bzw. 36,8 bei Frauen lagen (35). Da

keine anderen Daten vorliegen, wird für die nächsten fünf Jahre eine etwa konstante Inzidenzrate angenommen.

Bezüglich der Bevölkerungsanzahl und Altersstruktur geht das Statistische Bundesamt zwischen 2016 und 2026 von der in Tabelle 3-11 dargestellten Veränderung aus.

Tabelle 3-11: Ergebnisse der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (gemäß DESTATIS)

Jahr / Altersgruppen	< 20 Jahre	20 - 64 Jahre	≥ 65 Jahre	Gesamt
2016 (Variante G1-L1-W1)	14,6 Mio.	49,4 Mio.	17,5 Mio.	81,5 Mio.
2016 (Variante G1-L1-W2)	14,6 Mio.	49,5 Mio.	17,5 Mio.	81,6 Mio.
2026 (Variante G1-L1-W1)	14,1 Mio.	46,0 Mio.	20,2 Mio.	80,3 Mio.
2026 (Variante G1-L1-W2)	14,4 Mio.	46,9 Mio.	20,2 Mio.	81,5 Mio.
Quelle: (48)				

In den kommenden Jahren wird also von einer Bevölkerungszunahme älterer Menschen (ab 65 Jahre) und einer Bevölkerungsabnahme jüngerer Menschen (unter 65 Jahre) ausgegangen. Die Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) unterscheiden sich je nach angewendeter Variante (Variante G1-L1-W1: Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung; Variante G1-L1-W2: Obergrenze der „mittleren“ Bevölkerung) zwar teilweise, jedoch sind die Unterschiede hier unerheblich und zeigen die gleiche Tendenz.

Da das KRK wie bereits beschrieben eine Erkrankung des höheren Alters ist, an der mehr als die Hälfte der Patienten erst nach dem 70. Lebensjahr und nur 10% vor dem 55. Lebensjahr erkranken (35), ist bei einer konstanten Inzidenzrate insgesamt von einer leicht steigenden absoluten Inzidenz auszugehen. Da die Sterberaten tendenziell rückläufig sind, ist insgesamt auch mit einer steigenden Prävalenz des Darmkrebses innerhalb der nächsten fünf Jahre zu rechnen.

Wie sich die Inzidenz und Prävalenz allerdings innerhalb der verschiedenen UICC-Stadien entwickeln wird, ist nicht prognostizierbar, zumal diesbezüglich auch keine validen Angaben zur bisherigen Entwicklung vorliegen. Aufgrund verstärkter Darmkrebsvorsorgemaßnahmen ist davon auszugehen, dass Darmkrebs nun häufiger in frühen, nicht metastasierten Stadien diagnostiziert wird. Dies könnte trotz steigender Prävalenzzahlen von Darmkrebs insgesamt zu einer Abnahme von Darmkrebs im UICC-Stadium IV führen. Gleichzeitig können aber neue Therapieoptionen zu längeren Überlebensdauern im metastasierten Stadium führen, wodurch die Prävalenz in dieser Patientengruppe wiederum steigen würde. Die genaue Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des mKRK in Deutschland in den nächsten fünf Jahren ist somit nur schwer quantifizierbar.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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).

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Regorafenib (Stivarga®)	35.465 ¹ (Spanne 30.098 bis 42.749)	mKRK-Population in der GKV ¹ : 31.333 (Spanne 26.592 bis 37.769)
	10.285 ² (Spanne 7.825 bis 13.808)	tatsächliche Zielpopulation in der GKV ² : 9.087 (Spanne 6.913 bis 12.199=)
¹ mKRK-Patienten, ohne Angabe zu Vorbehandlungen		
² mKRK-Patienten, die sich in der dritten Therapielinie befinden		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Ermittlung der Zielpopulation von Regorafenib in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird in zwei Schritten vorgegangen. Zunächst wird aus den prävalenten Patienten mit mKRK jene Patientenpopulation ermittelt, welche die in der Fachinformation von Regorafenib angegebenen Vorbehandlungen erhalten hat und somit die Zielpopulation des Arzneimittels darstellt. Anschließend wird aus dieser Anzahl wiederum der Anteil an GKV-Versicherten berechnet.

Schritt 1: Anteil der gemäß Regorafenib-Anwendungsgebiet vorbehandelten Patienten

Für die Prävalenz des mKRK wurde in den vorangegangenen Abschnitten bereits eine Anzahl von 35.465 (Spanne 30.098 bis 42.749) Personen berechnet. Aus dieser Population muss nun die Gruppe der vortherafierten Patienten eingegrenzt werden, die entsprechend der

Fachinformation mit Regorafenib behandelt werden können. Regorafenib wird demnach eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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 (49). Aus diesen Angaben geht hervor, dass Regorafenib erst dann indiziert ist, wenn genannte Vortherapien erfolgt sind und sich die Patienten somit bereits in der dritten oder einer späteren Therapielinie befinden.

Eine valide Abschätzung exakt dieser Zielpopulation ist schwer durchführbar, da weder für Deutschland noch für vergleichbare Länder belastbare Daten über die Anzahl der an mKRK erkrankten Patienten in den einzelnen Therapielinien, geschweige denn für die im Einzelnen angewendeten Therapien, vorliegen. Bislang sind keine Studien mit dieser konkreten Fragestellung durchgeführt worden. Auch eine Recherche in skandinavischen Studienregistern, die in der Regel umfassend dokumentierte Daten beinhalten, lieferte keine zusätzlichen Erkenntnisse (50-52). Es finden sich lediglich weitere allgemeine Informationen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des KRK, jedoch keine Angaben über Patienten im fortgeschrittenen metastasierten Stadium unter Berücksichtigung möglicher Vortherapien.

Um dennoch einen Annäherungswert zu erhalten, wurden zwei in der ambulanten Versorgung in Deutschland durchgeführte Studien (53, 54) sowie eine Erhebung mit amerikanischen Patienten (55) herangezogen, die einen Hinweis darauf geben, wie viele Patienten noch in der dritten Therapielinie behandelt werden. Der Anteil an Patienten in der dritten Therapielinie liegt gemäß der Publikation von *Strohbach* (2011) bei 32,3% (54) und gemäß der Publikation von *Köppler et al.* (2010) bei 59% (53) (Daten aus Deutschland). *Knopf et al.* (2013) berichten einen Anteil von 26% (55) (Daten aus den USA). Allerdings ist die Nutzbarkeit dieser drei Ergebnisse für die hier relevante Fragestellung unterschiedlich zu bewerten.

Während in der Studie von *Strohbach* (2011) die Auswertung von 3.015 Patienten in 116 onkologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland erfolgte (54), basiert die Studie von *Köppler et al.* (2010) lediglich auf einer Grundgesamtheit von 206 Patienten eines onkologischen Zentrums in Koblenz (53). Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich die Patienten in diesen beiden Studien nicht zwingend im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) der Erkrankung befanden und somit die Dokumentation des Anteils an Patienten in verschiedenen Therapielinien nicht eindeutig die Zielpopulation von Regorafenib widerspiegelt. In der Studie von *Köppler et al.* (2010) kommt erschwerend hinzu, dass hier lediglich durchgeführte Chemotherapien betrachtet werden und keine Aussagen zu anderen Vortherapien (Anti-VEGF bzw. Anti-EGFR) erfolgen (53). Bei *Strohbach* (2011) hingegen konnten die Vortherapien sowohl Chemo- als auch Immun- oder Strahlentherapien umfassen (54). Die Studie von *Knopf et al.* (2013) schließt 1.066 amerikanische Patienten ein (55). Diese Analyse umfasst Patienten im metastasierten Stadium der Erkrankung, die sowohl mit Chemo- als auch Immuntherapien vorbehandelt wurden.

Aufgrund der genannten Limitationen werden für die Berechnung der Zielpopulation von Regorafenib nur die Ergebnisse der Studien von *Strohbach* (2011) und *Knopf et al.* (2013) verwendet. Der von *Köppler et al.* (2010) berichtete Anteil von 59% erscheint weniger

plausibel, da dieser auf Basis von nur 206 Patienten in lediglich einem Zentrum und mit ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapien ermittelt wurde.

Auch wenn die Ergebnisse der Studien von *Strohbach* (2011) und *Knopf et al.* (2013) zur Beantwortung der Fragestellung ebenfalls nur eingeschränkt geeignet sind, so bilden sie dennoch die gegenwärtig beste Möglichkeit, um die für eine Behandlung mit Regorafenib infrage kommende Patientenpopulation zu ermitteln, nämlich Patienten mit KRK im UICC-Stadium IV nach den in der Fachinformation angegebenen Vortherapien. Es wird daher ein Mittelwert aus den beiden in den Studien ermittelten Anteilen gebildet:

$$(32\% + 26\%) / 2 = 29\%$$

Die Berechnung der Spannweite erfolgt anhand der minimalen und maximalen Anzahl an inzidenten Patienten im UICC-Stadium IV [Spanne 30.098 bis 42.749] und den minimalen und maximalen Anteilen an Patienten mit den entsprechenden Vortherapien von 26% und 32%.

Diese Werte werden im Folgenden mit der zuvor ermittelten Prävalenz des mKRK multipliziert, um die Zielpopulation von Regorafenib zu erhalten.

Mittelwert:

Mittelwert inzidenten Patienten im UICC-Stadium IV x Mittelwert Anteil Patienten mit Vortherapien = Mittelwert Patienten in Zielpopulation
 $35.465 \times 29\% = 10.285$

Spanne:

Minimum:

Minimum inzidente Patienten im UICC-Stadium IV x Minimum Anteil Patienten mit Vortherapien = Minimum Patienten in Zielpopulation
 $30.098 \times 26\% = 7.825$

Maximum:

Maximum inzidente Patienten im UICC-Stadium IV x Maximum Anteil Patienten mit Vortherapien = Maximum Patienten in Zielpopulation
 $42.749 \times 32,3\% = 13.808$

Dementsprechend war für das Jahr 2014 mit 10.285 (Spanne 7.825 bis 13.808) an einem mKRK erkrankten Patienten, die mit Regorafenib behandelt werden könnten, zu rechnen. Es sei nochmal darauf verwiesen, dass diese Zahl aufgrund des Mangels an Daten nur eine grobe Schätzung darstellt. Die angegebene Anzahl berücksichtigt zudem nicht die Kontraindikationen aus der Fachinformation von Regorafenib, welche die Zielpopulation weiter einschränken.

Schritt 2: Anteil der GKV-Patienten

Für die Anzahl an Patienten mit mKRK, die mit Regorafenib behandelt werden könnten, wurde unter Schritt 1 bereits eine Anzahl von 10.285 (Spanne 7.825 bis 13.808) Personen

berechnet. Aus dieser Population müssen nun die GKV-Versicherten ermittelt werden. Laut Daten des Statistischen Bundesamtes beträgt der Anteil der gesetzlich Versicherten 88,35% an der Gesamtbevölkerung (56). Unter der Annahme, dass auch innerhalb des an mKRR erkrankten Personenkreises der gleiche Anteil an GKV-Versicherten besteht, ergibt sich die folgende Rechnung:

Mittelwert:

Mittelwert Patienten in Zielpopulation x Anteil GKV-Versicherte = Mittelwert GKV Zielpopulation

$$10.285 \times 88,35\% = 9.087$$

Spanne:

Minimum:

Minimum Patienten in Zielpopulation x Anteil GKV-Versicherte = Minimum GKV Zielpopulation

$$7.825 \times 88,35\% = 6.913$$

Maximum:

Maximum Patienten in Zielpopulation x Anteil GKV-Versicherte = Maximum GKV Zielpopulation

$$13.808 \times 88,35\% = 12.199$$

Somit kann jährlich von ca. 9.087 (Spanne 6.913 bis 12.199) mit Regorafenib behandelbaren GKV-Patienten ausgegangen werden. Es sei nochmal darauf verwiesen, dass diese Zahl aufgrund des Mangels an Daten nur eine grobe Schätzung darstellt. Die angegebene Anzahl berücksichtigt zudem nicht die Kontraindikationen aus der Fachinformation von Regorafenib, welche die Zielpopulation weiter einschränken.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-13: 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
Regorafenib (Stivarga®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.	Beträchtlicher Zusatznutzen	ca. 9.087 (Spanne 6.913 bis 12.199)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet – d. h. erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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 (49) – wurde auf Basis der Studien CORRECT (*Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy* [Phase III-Studie], der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR, insbesondere der maßgeblichen Meta-Analyse, ein **beträchtlicher Zusatznutzen** identifiziert (detaillierte Ergebnisse finden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

Die Ergebnisse der vorgelegten Analysen aus den beiden Phase III-Studien bestätigen die Ergebnisse und die Therapieeffekte von Regorafenib in der Indikation mKRK, die bereits im ersten Nutzendossier zu Regorafenib am 01.10.2013 dargestellt wurden, nunmehr mit einer erhöhten Ergebnissicherheit.

Von einer Behandlung mit Regorafenib können sämtliche Patienten der Zielpopulation von Regorafenib profitieren. Die Anzahl von ca. 9.087 Patienten entspricht daher der Anzahl von Patienten aus Tabelle 3-12.

Für den Fall, dass Regorafenib nicht eingesetzt wird, erfolgt ab der dritten Therapielinie im klinischen Alltag häufig eine Re-Therapie mit Anti-Tumorthérapien, auf die der Patient in früheren Therapielinien gut angesprochen hat („recycling“). Für die Wirksamkeit dieser Substanzen in späten Therapielinien liegt jedoch zurzeit keine Evidenz aus RCTs vor, die Therapieentscheidung erfolgt lediglich auf individueller Entscheidungsbasis zwischen Arzt und Patient. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner ersten Dossierbewertung von Regorafenib beim mKRK diese Ansicht

bestätigt, indem es darauf hingewiesen hat, dass im klinischen Alltag im Rahmen von BSC weitere Antitumorthérapien zum Einsatz kommen können (57).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1

Um das Erkrankungsbild umfassend und im notwendigen Detail zu beschreiben, wurde auf verschiedene Quellen zurückgegriffen, die im Rahmen einer orientierenden Handrecherche im Internet identifiziert wurden. Die Recherchen in offiziellen Quellen und Datenbanken waren im Rahmen der Erstellung des ersten Dossiers zu Regorafenib 2013 durchgeführt worden und wurden im August 2015 für die Erstellung des vorliegenden Dossiers aktualisiert. Als Recherchequellen wurden die Datenbanken und Suchmaschinen MEDLINE, MEDPILOT, Google Scholar und Google verwendet. Als Suchbegriffe wurden „kolorektales Karzinom“, „Kolorektalkarzinom“ und „Darmkrebs“ in verschiedenen Kombinationen je nach Kontext z. B. mit „Behandlung“, „Therapie“, „Symptome“, „Ursachen“, „Entstehung“, „Risikofaktoren“ verwendet. Zusätzlich wurden die Suchbegriffe „fortgeschritten“, „metastasiert“ bzw. „Metastasen“ in die Suche mit einbezogen. Ausgewählt wurden solche Informationen, die von wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Instituten in Form von Berichten oder Patienteninformationen zum Thema kolorektales Karzinom bzw. Darmkrebs zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus wurden relevante Informationen der einschlägigen medizinischen Fachliteratur entnommen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.2

Um den therapeutischen Bedarf innerhalb des Erkrankungsbildes darstellen zu können, wurde ebenfalls auf die für Abschnitt 3.2.1 identifizierte Literatur zurückgegriffen; die Aktualisierung der Recherche erfolgte August 2015. Zudem wurden Therapieoptionen vor allem anhand der S3-Leitline „Kolorektales Karzinom“, der ESMO- und NCCN-Leitlinien sowie ausgewählter Publikationen dargestellt. Die Auswahl der Journal-Artikel zu einzelnen Aspekten erfolgte über eine systematische Recherche in der Datenbank MEDPILOT und der Suchmaschine Google Scholar sowie über eine ergänzende Handrecherche in den Quellen der gefundenen Literatur.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz des KRK in Deutschland angeben zu können, wurden die aktuellsten Berichte des RKI „Krebs in Deutschland“ bzw. „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland“ herangezogen (Aktualisierung August 2015), da das RKI die zentrale Einrichtung des Bundesministeriums für Gesundheit auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung ist.

Die Berechnung der Anzahl relevanter GKV-Patienten erfolgte auf Basis der Prävalenz- und Inzidenzzahlen des RKI sowie auf Basis von Berichten der epidemiologischen Krebsregister Deutschlands. Eine Herausforderung bestand darin, valide Informationen über die UICC-Stadienverteilung beim KRK zu erhalten. Dazu wurde im August 2015 eine strukturierte Recherche in allen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland durchgeführt. Zunächst wurden auf der Internetseite der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland (<http://www.gekid.de/>) alle relevanten Register in Deutschland identifiziert. Schließlich wurden alle aktuellen Berichte der Krebsregister über die Häufigkeit von Krebs in den entsprechenden Bundesländern gesichtet. Von Interesse war dabei, ob die Berichte differenzierte Angaben zur Stadienverteilung der ICD-10-Diagnosen C18 (Bösartige Neubildung des Kolons), C19 (Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang) und C20 (Bösartige Neubildung des Rektums) enthalten.

Darüber hinaus wurde nach Daten zu den üblichen Vortherapien von Patienten im UICC-Stadium IV gesucht, um eine valide Abschätzung des Patientenkollektivs für Regorafenib angeben zu können. Es wurde zunächst eine Recherche in deutschen Registern durchgeführt, die dann auf Skandinavien und die Datenbank der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ausgeweitet wurde. Als weitere Recherchequellen wurden die Datenbanken und Suchmaschinen MEDLINE, MEDPILOT, Google Scholar und Google verwendet. Diese Recherchen waren ebenfalls im Rahmen der Erstellung des ersten Dossiers zu Regorafenib 2013 durchgeführt worden und wurden im August 2015 für die Erstellung des vorliegenden Dossiers aktualisiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Institut für Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH [AQUA]. Kolorektales Karzinom - Abschlussbericht. 2011 [02.05.2012]; Available from: http://www.sgg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf
2. Bothe L. Patientenratgeber Darmkrebs. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft; 2009 [30.11.2012]; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/patientenratgeber_darmkrebs_0907.pdf.
3. Agis H, Häfner M, Kornek G. Kolorektalkarzinome. Wien Klin Wochenschr. 2006;118(9-10):3-16.
4. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [DKG], Deutsche Krebshilfe e.V. [DKH], Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [AWMF]. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1 - August 2014. AWMF-Registernummer: 021/007OL. 2014; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_KRK_2014-08.pdf.
5. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of Pelvic Recurrence Following Definitive Resections of Rectal Cancer. Cancer. 1984;53(6):1354-62.
6. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern - Krebs in Bayern in den Jahren 2009 und 2010. Erlangen, 2013 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/Jahresbericht_2012.pdf.
7. Schmoll HJ, Arnold D. Kolorektales Karzinom. In: Schmoll, Höffken, Possinger, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4. ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 3787-937.
8. Beckmann I-A. Die blauen Ratgeber - Darmkrebs - Antworten, Hilfen, Perspektiven. Bonn: Deutsche Krebshilfe e.V.; 2011 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/006_darm.pdf.
9. Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, Windisch F. Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung. 2009 [Juli 2013]; Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta217_bericht_de.pdf
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom. Berichtsplan. Auftrag D06-01C, Version 1.0, Stand: 17.12.2009. 2009 [25.04.2012]; Available from: <https://www.iqwig.de/download/D06->

01C Berichtsplan PET und PET CT bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom.pdf.

11. Robert Koch-Institut [RKI]. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin: Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten; 2010 [Juli 2013]; Available from: http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=F45FB875283A4D6358BBBE398F4EC250.2_cid290?_blob=publicationFile.
12. Scheithauer W, Kornek G. Scheithauer-Kornek.com kompetente medizinische Beratung und Information - Palliative und adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms. 2012 [14.03.2013]; Available from: <http://www.scheithauer-kornek.com/mediziner,Palliative-und-adjuvante-Therapie-des-kolorektalen-Karzinoms,28.html>.
13. Neuwirth I. Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms. [Dissertation] München: Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2006 [30.11.2012]; Available from: http://edoc.ub.uni-muenchen.de/6027/1/Neuwirth_Imanuel.pdf.
14. Clasen S, Rempp H, Pereira PL. Metastasen des kolorektalen Karzinoms [Metastases of colorectal carcinoma]. Radiologe. 2008;48(11):1032-42. Epub 2008/10/28.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
16. Kune G, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R, et al. Survival in Patients with Large-Bowel Cancer - A Population-Based Investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Dis Colon Rectum. 1990;33(11):938-46.
17. Grünberger T, Grünberger B, Hünerbein M, Schlag PM. Kolorektale Lebermetastasen. In: Gnant M, Schlag PM, editors. Chirurgische Onkologie: Springer Vienna; 2008. p. 201-13.
18. Engstrom PF. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(8):778-831.
19. Felix-Burda-Stiftung. Darmkrebsvorsorge. München: Felix-Burda-Stiftung; 2012 [Juli 2013]; Available from: <http://www.darmkrebs.de/ueberblick/darmkrebs-verhindern/darmkrebsvorsorge/>.
20. Eickhoff A, Maar C, Birkner B, Riemann J-F. Dickdarmkrebs in Deutschland. Der Internist. 2003;44:278-86.
21. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Band 10 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck, 2014 [25.06.2015]; Available from: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
22. Gemeinsames Krebsregister. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (Jahresbericht). Berlin: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2009 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf.
23. Link KH, Kornmann M, Bittner R, Kockerling F, Arbogast R, Gastinger I, et al. Qualitätsanforderungen zur Behandlung des Kolon- und Rektumkarzinoms. Aus

- chirurgischer Sicht [Quality criteria for treatment of colorectal cancer. From a surgeon's viewpoint] Chirurg. 2010;81(3):222-30. Epub 2009/09/18.
24. Krones CJ, Stumpf M, Schumpelick V. Chirurgie des Rektumkarzinoms [Surgery for rectal cancer]. Chirurg. 2009;80(4):303-10. Epub 2009/04/08.
 25. Rödel C, Schlag PM. Rektumkarzinom. Der Onkologe. 2010;16(8):738-40.
 26. Neumann U-P, Seehofer D, Neuhaus P. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. Dtsch Arztebl. 2010;107(19):335-42.
 27. Vanhoefer U, Köhne C-H. Chemotherapeutische Möglichkeiten bei metastasiertem kolorektalen Karzinom. Dtsch Arztebl. 2003;100(11):A705-A14.
 28. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer. 2012 [21.11.2012]; Available from: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 29. 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. Ann Oncol. 2012;23(10):2479-516. Epub 2012/09/27.
 30. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer. 2013; Available from: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 31. Hölzel D, Eckel R, Engel J. Metastasierung beim kolorektalen Karzinom - Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen. Chirurg. 2009;80(4):331-40.
 32. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient Preferences for Oral Versus Intravenous Palliative Chemotherapy. J Clin Oncol. 1997;15(1):110-5.
 33. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. J Natl Cancer Inst. 2002;94(9):652-61.
 34. European Medicines Agency [EMA]. CHMP CHMP Type II variation assessment report Stivarga, Procedure No. EMEA/H/C/002573/II/0008, 21 May 2015, EMA/CHMP/332725/2015 - adopted. 2015.
 35. Robert Koch-Institut [RKI]. Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2013 [Juni 2015]; Available from: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=F5B8835D9B3C77EA0EA0545D1920948C.2_cid363?_blob=publicationFile.
 36. Epidemiologisches Krebsregister [EKR] NRW. Jahresbericht 2014 mit Datenreport 2012. Münster: Epidemiologisches Krebsregister NRW; 2014 [25.06.2015]; Available from: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2014/EKR_NRW_Jahresbericht_2014_Internet.pdf.

37. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen [EKN]. Krebs in Niedersachsen 2012. Oldenburg: Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen; 2015 [25.06.2015]; Available from: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2012/EKN%20JB2012%20Gesamtbericht%20Internetversion.pdf>.
38. Merzenich H, Wahrendorf J, Blettner M. Methoden der Epidemiologie am Beispiel von Kolorektaltumoren. *Onkologe*. 2011;17(2):165-74.
39. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg - Jahresbericht 2009. 2012 [25.06.2015]; Available from: [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister BW Jahresbericht 2009.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf).
40. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011 - 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014 [25.06.2015]; Available from: <http://134.102.3.71/data/jahresberichtbkr2014.pdf>.
41. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009. Hamburg: Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz; 2011 [Juli 2013]; Available from: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157870/data/krebsdokumentation-2007-2009-teil1.pdf>.
42. Krebsregister Hessen. Krebs in Hessen - Inzidenz und Mortalität 2010. 2014 [25.06.2015]; Available from: http://www.laekh.de/upload/Krebsbericht_2010.pdf.
43. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz - Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2014 für das Diagnosejahr 2011. Mainz, 2014 [August 2015]; Available from: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/typo3temp/secure_downloads/23033/0/df68578c03365804e30c0d7be645b985a8bcbced/Krebs_in_RLP_2011.pdf.
44. Krebsregister Saarland. Krebs im Saarland, Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997-2006 und Bericht für die Jahre 2004-2006. Saarbrücken: Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Ministerium für Justiz, Gesundheit und Soziales; 2009 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebsregister.saarland.de/krebsatlas/EKRS_Krebsatlas_21082009.pdf.
45. Stabenow R, Streller B, Wilsdorf-Köhler H, Eisinger B. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006. Berlin: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2009 [30.11.2012]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf.
46. Andre T, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
47. Freeman J, Hutchinson GB. Prevalence, Incidence and Duration. *Am J Epidemiol*. 1980;112(5):707-23.

48. Statistisches Bundesamt [DESTATIS]. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Bevölkerungspyramide. 2015 [August 2015]; Available from: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
49. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Stivarga® 40 mg Filmtabletten, Stand der Information: 05/2015. 2015.
50. Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN Project. 2012 [01.03.2013]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>.
51. Hosseinali Khani M, Pahlman L, Smedh K. Treatment strategies for patients with stage IV rectal cancer: a report from the Swedish Rectal Cancer Registry. Eur J Cancer. 2012;48(11):1616-23. Epub 2012/02/07.
52. Johnsen T. Cancer registry of Norway. 2008 [20.11.2012]; Available from: <http://www.kreftregisteret.no/en/The-Registries/Clinical-registries/Colorectal-Cancer-Registry/>.
53. Koppler H, Heymanns J, Thomalla J, Kleboth K, Weide R. The impact of new treatment options for advanced colorectal cancer on routine care: results of a retrospective analysis of 206 consecutive patients treated in a community-based oncology group practice in Germany. Eur J Cancer Care (Engl). 2010;19(6):795-802. Epub 2009/10/17.
54. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3937 Patienten). Hannover: rgb Onkologisches Management GmbH; 2011 [updated 21./22. Januar 2011]; Available from: <http://www.rgb-onkologie.de/images/doc/pu/poster/2011-01-21-crc-homepage.pdf>.
55. Knopf KK, Usman Iqbal S, Thompson SF, Malangone E, Gorritz M, Stern L, et al. Survival Outcomes in US Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): a Retrospective Database Analysis. ASCO 2013 Gastrointestinal Cancer Symposium; January 24-26, 2013; San Francisco, CA2013.
56. Statistisches Bundesamt [DESTATIS]. Sozialleistungen - Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus), Fachserie 13, Reihe 1.1. 2011 [Juli 2013]; Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/KrankenversicherungMikrozensus2130110119004.pdf?__blob=publicationFile.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Auftrag: A13-37, Version: 1.0, Stand: 19.12.2013. 2013.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-32 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-32 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Einführung

In den folgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 werden Angaben zu den Kosten für Regorafenib und die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des mKRK gemacht. Unter BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sind neben den Jahrestherapiekosten für Regorafenib auch die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten der ZVT zu quantifizieren (1). Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, ist die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Therapien, die im Rahmen einer BSC angewendet werden, schwierig.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Regorafenib in der Indikation mKRK wurden zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Bestimmung der Kosten von BSC beschrieben.

Variante I „Durchschnittsverbrauch“:

- Die Ermittlung der Kosten von BSC erfolgt mit Berücksichtigung der Dauer der Anwendung der einzelnen Bestandteile von BSC und dem Anteil der Patienten, bei dem die Wirkstoffe zur Anwendung kommen.
- Aufgrund der Berücksichtigung der Behandlungsdauer und dem Anteil an Patienten, die unter BSC mit den verschiedenen Wirkstoffen therapiert werden, resultiert die Anwendung der Methodik „Durchschnittsverbrauch“ in möglichst realistischen Kosten von BSC.
- Anhand dieser Methodik lassen sich Jahrestherapiekosten von BSC in Höhe von **3.355,20 bis 25.797,60 Euro pro Patient** berechnen

Variante II „Kostenspannen“:

- Die Ermittlung der Kosten von BSC erfolgt ohne Berücksichtigung der Dauer der Anwendung der einzelnen Bestandteile von BSC und dem Anteil der Patienten, bei denen die Wirkstoffe zur Anwendung kommen. Diese Methodik wurde vom

IQWiG in der ersten Dossierbewertung A13-37 zu Regorafenib beim mKRRK angewendet.

- Das IQWiG hat zusätzlich darauf hingewiesen, dass im Rahmen von BSC im klinischen Alltag Antitumorthérapien zum Einsatz kommen können und somit zusätzliche Kosten für die GKV verursachen (2).
- Anhand der Methodik „Kostenspannen“ wird eine breite Spannweite an BSC-Kosten definiert, in der die tatsächlichen durchschnittlichen Kosten von BSC mit größter Wahrscheinlichkeit liegen. Die Kosten von BSC liegen gemäß dieser Methodik zwischen **0 und ca. 66.600 Euro** bzw. **0 und ca. 175.576,01 Euro pro Patient** unter Berücksichtigung des Einsatzes von Antitumorthérapien im Rahmen von BSC.

In den folgenden Abschnitten wird lediglich die Methodik „Durchschnittsverbrauch“ (**Variante I**) im Detail erläutert. Die Angabe der Jahrestherapiekosten von BSC gemäß der Methodik „Kostenspannen“ (**Variante II**) erfolgt einzig unter Abschnitt 3.3.5. Für Details zur Berechnung der „Kostenspannen“ wird auf die IQWiG-Dossierbewertung A13-37 vom 02.01.2014 verwiesen (2).

Zu Variante I („Durchschnittsverbrauch“):

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC werden folgende Parameter berücksichtigt:

- Wirkstoffklassen und am häufigsten verordnete Wirkstoffe,
- Dauer der Anwendung eines Arzneimittels,
- Modus der Anwendung eines Arzneimittels,
- Anteil der Patienten, die ein Arzneimittel erhalten.

Um den Verbrauch der medikamentösen supportiven Therapien zu konkretisieren und damit die Jahrestherapiekosten für BSC in der Kontrollgruppe bestimmen zu können, wurden zunächst die Wirkstoffklassen und die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe ermittelt, die üblicherweise im Rahmen einer Behandlung mit BSC eingesetzt werden. Als Ausgangspunkt hierfür wurde die Zulassungsstudie von Regorafenib (CORRECT-Studie) herangezogen. Die Studienmedikation bestand in einem Behandlungsarm aus Regorafenib + BSC und im Vergleichsarm aus Placebo + BSC. Im ersten Schritt wurden die in der CORRECT-Studie berichteten Wirkstoffe, die im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzt wurden, auf ATC-Level² 2 (z. B. N02 – Analgetika) in Wirkstoffklassen aggregiert. Für die weitere Kostenberechnung wurden die Wirkstoffklassen, die im Behandlungs- und / oder Kontrollarm bei

² ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

mindestens 10%³ (3) der Patienten eingesetzt worden waren, eingeschlossen. Hierbei wurde eine differenzierte Betrachtung zwischen dem gesamten Studienkollektiv und den Patienten aus deutschen Studienzentren vorgenommen, um sicherzustellen, dass die deutsche Versorgungssituation ausreichend abgebildet wird. Nur ATC-Codes, die in einem der beiden Studienkollektive mehr als 10% der Patienten umfassten, wurden in den weiteren Berechnungen berücksichtigt.

Im zweiten Schritt wurden ATC-Codes ausgeschlossen, die eindeutig anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden können. Hierzu wurde einerseits BAYER-interne Expertise herangezogen und andererseits wichtige Kenntnisse aus den jeweiligen Fachinformationen einzelner Wirkstoffe zugrunde gelegt. Das Ergebnis stellt eine Auswahl der in der Versorgungsroutine eingesetzten Wirkstoffklassen im Indikationsgebiet dar. In den folgenden Tabellen (Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15) sind die eingeschlossenen Wirkstoffklassen zusammen mit dem Anteil der Patienten aus der CORRECT-Studie, die ein Arzneimittel aus der entsprechenden Wirkstoffklasse verschrieben bekamen, aufgelistet.

Tabelle 3-14: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10% der Patienten im Gesamtkollektiv eingesetzt wurden und nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib + BSC (n = 505)		Placebo + BSC (n = 255)		Gesamt (n = 760)	
		n	%	n	%	n	%
A01	Stomatologika	237	46,9	88	34,5	325	42,8
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	427	84,6	181	71,0	608	80,0
A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen	182	36	90	35,3	272	35,8
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	71	14,1	57	22,4	128	16,8
A06	Laxantien	240	47,5	104	40,8	344	45,3
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	367	72,7	102	40,0	469	61,7
A11	Vitamine	122	24,2	54	21,2	176	23,2
A12	Mineralstoffe	118	23,4	37	14,5	155	20,4
B01	Antithrombotische Mittel	176	34,9	86	33,7	262	34,5
B03	Antianämika	57	11,3	9	3,5	66	8,7

³ Orientierung an der Häufigkeitseinteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH; z. B. umgesetzt im Volume 2C der „Notice to Applicants“ mit der „Guideline on Summary of Product Characteristics“), in der u. a. „sehr häufige“ UE, nach Konvention mit „in mindestens 10 % der Fälle“ definiert werden.

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib + BSC (n = 505)		Placebo + BSC (n = 255)		Gesamt (n = 760)	
		n	%	n	%	n	%
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	215	42,6	75	29,4	290	38,2
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	77	15,2	10	3,9	87	11,4
D07	Corticosteroide	160	31,7	31	12,2	191	25,1
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	344	68,1	119	46,7	463	60,9
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	149	29,5	70	27,5	219	28,8
N01	Anästhetika	91	18	63	24,7	154	20,3
N02	Analgetika ^a	607	120,2 ^a	257	100,8 ^a	864	113,7 ^a
N05	Psycholeptika	258	51,1	128	50,2	386	50,8
N06	Psychoanaleptika	78	15,4	33	12,9	111	14,6
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	78	15,4	14	5,5	92	12,1
a: Wenn Patienten mehrere in der Gruppe befindliche Analgetika einnehmen, kann es aufgrund der Aggregation auf ATC-Level 2 zu Werten über 100 % kommen.							

Tabelle 3-15: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10% der Patienten in deutschen Studienzentren eingesetzt wurden und nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib + BSC (n = 45)		Placebo + BSC (n = 19)		Gesamt (n = 64)	
		n	%	n	%	n	%
B02	Antihämorrhagika	5	11,1	1	5,3	6	9,4
D04	Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Antiästhetika, etc.	5	11,1	0	0,0	5	7,8

Für die Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs von BSC sind klinische Studien – durch ihre limitierte Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation – nur eingeschränkt geeignet. Der Verbrauch der Medikamente kann u. a. durch das Studienprotokoll oder den sogenannten „Hawthorne Effekt“ induziert werden, was zu einer Verzerrung der Daten führen könnte. Aufgrund dieses möglichen Verzerrungspotentials müssen die aus der Zulassungsstudie erhobenen qualitativen Daten durch Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag validiert und quantifiziert werden. Im folgendem werden die im vorherigen Abschnitt aus der klinischen Studie ermittelten Daten zum Verbrauch von BSC durch eine Expertenbefragung validiert und quantifiziert.

Die Expertenbefragung wurde mit sieben Fachexperten durchgeführt, die eine tiefgehende Expertise im Indikationsgebiet des mKRK in Deutschland aufweisen, aktiv in der Versorgung von Patienten mit mKRK tätig sind und somit eine Einschätzung über den „Versorgungsallday“ in der Behandlung von mKRK-Patienten geben können. Die Befragung der Experten erfolgte im Zeitraum von Oktober bis November 2012. Die Experten wurden hierbei getrennt voneinander und anonym befragt.

In dieser Expertenbefragung wurden Daten zum Anteil der Patienten mit einer Verordnung in einer der eingeschlossenen Wirkstoffklassen, Daten zum Modus der Anwendung (kontinuierlich oder bei Bedarf) und Daten zu den drei am häufigsten verordneten Wirkstoffen in einer Wirkstoffklasse erhoben.

Die vier Fragen, zu denen die Experten Aussagen machen sollten, sind Tabelle 3-16 zu entnehmen. Zusätzlich konnten die Patienten noch weitere Anmerkungen in Form von Freitext vornehmen.

Tabelle 3-16: Expertenbefragung zu eingesetzten BSC-Maßnahmen bei mKRK

Nummer	Frage	Mögliche Antwort
1	Prozentualer Anteil der Patienten unter BSC mit einer Verordnung (VO) in der jeweiligen Wirkstoffklasse, Abweichung von der CORRECT-Studie	Ja oder nein (falls ja, eigene Einschätzung in %)
2	Anwendung kontinuierlich (Dauermedikation)	Ja oder nein (falls nein, Anzahl VO pro Monat)
3	Anwendung nach Bedarf	Ja oder nein (falls ja, Anzahl VO pro Monat)
4	Die drei häufigsten verordneten Wirkstoffe / Handelsnamen gemäß Arztpertise	Keine Einschränkung, Antwort im Freitext
Optional	Zusätzliche Anmerkungen	Keine Einschränkung, Antwort im Freitext

Die in der Expertenbefragung erhobenen Angaben zur Anwendungsdauer (in Tagen pro Monat) und dem Anteil der Patienten (in %), die einen Wirkstoff verordnet bekamen, wurden aus dem Fragebogen in einer Datenbank als Minimum (min.) und Maximum (max.) erfasst. Ein Mittelwert wurde aufgrund des geringen Umfangs der Befragung nicht berechnet.

Weiterhin wurde der von den Ärzten am häufigsten genannte Wirkstoff pro Wirkstoffklasse ermittelt, um diesen in die Kostenberechnung einzubeziehen. Wurden zwei oder drei Wirkstoffe gleich häufig genannt, so wurden alle genannten Wirkstoffe zunächst aufgelistet und in die Betrachtung einbezogen. Weitere Angaben zum Umgang bei Vorliegen von zwei oder drei gleich häufig genannten Wirkstoffen sind unter Abschnitt 3.3.3 zu finden.

Im nächsten Schritt wurden die Tagestherapiekosten aller Präparate des am häufigsten genannten Wirkstoffs miteinander verglichen. Das Präparat mit den günstigsten Tagestherapiekosten wurde für weitere Berechnungen herangezogen. Die Methode zur Berechnung der Tagestherapiekosten für jeden Wirkstoff wird in Abschnitt 3.3.3 dargestellt.

Außerdem wurden die Fachexperten zu zusätzlich relevanten Behandlungen befragt, die in der Auflistung der CORRECT-Studie nicht angeführt worden waren. Angaben hierzu wurden dann in die Betrachtung einbezogen, wenn mindestens vier Fachexperten dieselben zusätzlichen Behandlungen bei Patienten mit mKRK nannten.

Die Ergebnisse der Expertenbefragung zu Behandlungsdauer und -modus sowie zu Verbrauch und Kosten von BSC sind in den folgenden Abschnitten gemeinsam mit den Angaben zu Regorafenib dargestellt ((4)).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen	In Zyklen (täglich 4 Tabletten à 40 mg für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause [1 Zyklus = 28 Tage]) + BSC	13 Zyklen pro Jahr ^a (365 Tage / [21 + 7 Tage]) +BSC	21 Tage eines 28-tägigen Behandlungszyklus + BSC (kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden)
BSC	Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Kontinuierlich	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
a: Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Regorafenib

Die empfohlene Dosis Regorafenib ist 160 mg (4 Tabletten zu je 40 mg), die 21 Tage lang einmal täglich eingenommen wird, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Diese 28-tägige Periode entspricht jeweils einem Therapiezyklus (5).

Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen sind anhand der patientenindividuellen Sicherheit und Toxizität festzulegen. Hierbei ist zu beachten, dass die Dosisreduktion jeweils in Schritten von 40 mg (1 Tablette) erfolgen und die niedrigste Dosis 80 mg nicht unterschreiten sollte (5).

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Therapie des mKRR und wird in individueller Ausprägung und intraindividuell im Zeitverlauf dem Krankheitsprogress und Gesundheitszustand angepasst. Die Behandlung mit BSC in seiner Gesamtheit erfolgt kontinuierlich, wobei einzelne Wirkstoffe / Wirkstoffklassen auch zeitlich begrenzt eingesetzt werden können.

Aus der CORRECT-Studie wurden Wirkstoffklassen auf ATC-Level 2 aggregiert, die als BSC während der Studie verabreicht worden sind. Die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Wirkstoffklassen, die bei BSC Anwendung finden, wurde in der Befragung der Experten erhoben (siehe Frage 2 und 3, Tabelle 3-16). Die Befragungsergebnisse bezüglich des Behandlungsmodus und der daraus resultierenden Anwendungshäufigkeit der untersuchten Wirkstoffklassen sind in Tabelle 3-18 dargestellt. Wurde eine Wirkstoffklasse gemäß den Fachexperten als „Dauerbehandlung“ verschrieben, so wurde angenommen, dass die Anwendungshäufigkeit dieser Wirkstoffklasse 30 Tage im Monat beträgt.

Tabelle 3-18: Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffklasse unter BSC im Rahmen der Therapie des mKRK gemäß Expertenbefragung

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Einnahme Tage / Monat	
		Minimum ^a	Maximum ^a
A01	Stomatologika	7	30
A02	Ulku­therapeutika	30	30
A03	Spasmolytika	1	30
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	2	30
A06	Laxantien	30	30
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	3	20
A11	Vitamine	0	30
A12	Mineralstoffe	0	30
B01	Antithrombotische Mittel	30	30
B02	Antihämorrhagika	0	30
B03	Antianämika	2	30
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1	5
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	0	30
D04	Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Antiästhetika etc.	0	30
D07	Corticosteroide	7	30
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	0 ^b	30
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	0	30
N01	Anästhetika	0	30
N02	Analgetika	30	30
N05	Psycholeptika	10	30
N06	Psychoanaleptika	30	30
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	0	30
a: Wurde für eine Wirkstoffklasse „Dauerbehandlung“ angegeben, so wurde angenommen, dass die Anwendungshäufigkeit 30 Tage im Monat beträgt.			
b: Der aus der Befragung ermittelte Wert beträgt 1 Tag im Jahr (entspricht 0,08 Tage / Monat).			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.	In Zyklen (täglich 4 Tabletten à 40 mg für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause [1 Zyklus = 28 Tage]) + BSC	Maximal 274 ^a + BSC (maximal 365 Tage)
BSC		Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Maximal 365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			
a: Regorafenib könnte in maximal 13 Zyklen pro Jahr mit je 21 Behandlungstagen (13 Zyklen x 21 Tage = 274 Tage) verabreicht werden. Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren	Maximal 274 ^a + BSC (maximal 365 Tage)	160 mg + BSC (patientenindividuell unterschiedlich)	160 mg täglich an maximal 274 Tagen ^a im Jahr + BSC (patientenindividuell unterschiedlich)
BSC	Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	Maximal 365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Regorafenib könnte in maximal 13 Zyklen pro Jahr mit je 21 Behandlungstagen (13 Zyklen x 21 Tage = 274 Tage) verabreicht werden. Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Regorafenib

In der von der World Health Organization (WHO) herausgegebenen ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, engl. *Defined Daily Dose*) sowie im ATC-Index vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist für Regorafenib keine DDD angegeben.

Die empfohlene Dosis Regorafenib ist 160 mg (4 Tabletten zu je 40 mg), die 21 Tage lang einmal täglich eingenommen wird, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Diese 28-tägige Periode entspricht jeweils einem Therapiezyklus (5).

Berechnet man dieses Behandlungsregime auf ein komplettes Jahr, würde Regorafenib 274 Tage im Jahr gegeben werden ($= 365 \text{ Tage im Jahr} / 28 \text{ Tage (Zykluslänge)} \times 21 \text{ Behandlungstage je Zyklus}$).

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Regorafenib bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt wird und die Patienten in der CORRECT-Studie im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib erhielten.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC

Ermittlung des Anteils an Patienten, die im Rahmen von BSC Substanzen aus definierten Wirkstoffklassen einnehmen

Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von BSC wurde – basierend auf der Expertenbefragung – das Minimum und das Maximum des prozentualen Anteils der Patienten herangezogen, die Substanzen aus den identifizierten Wirkstoffklassen einnehmen (siehe Tabelle 3-18).

Da die Experten eine Einschätzung abgeben sollten, ob sie mit den Angaben aus der CORRECT-Studie übereinstimmen, sind in Tabelle 3-21 die Angaben der CORRECT-Studie und die Angaben der Experten vergleichend gegenübergestellt. In manchen Fällen wurden die Angaben in der CORRECT-Studie von den Experten als Minimum oder als Maximum übernommen (bspw. Spasmolytika und Antiemetika).

Tabelle 3-21: Anteil der Patienten unter medikamentöser BSC-Behandlung in der CORRECT-Studie und in der Expertenbefragung

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung in der CORRECT-Studie (%)	Anteil der Patienten mit Verordnung laut Expertenbefragung (%) ^a	
			Minimum	Maximum
A01	Stomatologika	42,8	5	42,8
A02	Ulku­stherapeu­tika	80	30	100
A03	Spasmolytika	35,8	10	35,8
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	16,8	16,8	90
A06	Laxantien	45,3	40	70
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	61,7	30	61,7
A11	Vitamine ^b	23,2	nicht auswertbar	
A12	Mineralstoffe ^b	20,4	nicht auswertbar	
B01	Antithrombotische Mittel	34,5	10	40

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung in der CORRECT-Studie (%)	Anteil der Patienten mit Verordnung laut Expertenbefragung (%) ^a	
			Minimum	Maximum
B02	Antihämorrhagika	9,375	0	9,375
B03	Antianämika	8,7	5	20
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	38,2	5	60
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	11,4	0	20
D04	Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Antiästhetika, etc.	7,8125	0	7,8125
D07	Corticosteroide	25,1	5	90
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	60,9	5	60,9
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	28,8	0	50
N01	Anästhetika ^c	20,3	nicht auswertbar	
N02	Analgetika	113,7	60	113,7
N05	Psycholeptika	50,8	10	50,8
N06	Psychoanaleptika	14,6	0	40
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	12,1	0	12,1

a: Die Experten konnten entweder dem Anteil der behandelten Patienten in der CORRECT-Studie zustimmen oder alternativ ihre eigene Schätzung angeben.

b: Nicht auswertbar, da diese Wirkstoffklassen laut sechs von sieben Fachexperten überwiegend bei privat versicherten Patienten verschrieben werden.

c: Vier von sieben Fachexperten gaben an, dass sie diese Wirkstoffe nicht verschreiben.

Ermittlung des am häufigsten verschriebenen Wirkstoffs in einer Wirkstoffklasse

Zur Kostenermittlung werden Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen innerhalb der Wirkstoffklassen benötigt. Um die Kostenermittlung praktikabel zu halten, wurde in der Expertenbefragung aus den Wirkstoffklassen der am häufigsten verschriebenen Wirkstoff abgefragt (Frage 4 in Tabelle 3-16). Die folgende Tabelle stellt die in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoffe dar.

Tabelle 3-22: Die in der Expertenbefragung am häufigsten genannten Wirkstoffe

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Am häufigsten genannter Wirkstoff	ATC-Code des am häufigsten genannten Wirkstoffs	Anzahl der Nennungen (max. 7)
A01	Stomatologika ^a	Amphotericin B	A01AB04	1
A02	Ulkuetherapeutika	Pantoprazol	A02BC02	7

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Am häufigsten genannter Wirkstoff	ATC-Code des am häufigsten genannten Wirkstoffs	Anzahl der Nennungen (max. 7)
A03	Spasmolytika	Butylscopolaminium-bromid	A03BB01	7
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	Ondansetron	A04AA01	4
A06	Laxantien	Macrogol	A06AD65	6
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	Loperamid	A07DA03	7
A11	Vitamine ^b	nicht auswertbar		
A12	Mineralstoffe ^b	nicht auswertbar		
B01	Antithrombotische Mittel	Enoxaparin	B01AB05	6
B02	Antihämorrhagika	Tranexamsäure	B02AA02	2
B03	Antianämika	Erythropoietin	B03XA01	6
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	Albumin	B05AA01	4
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	Harnstoff	D02AE51	3
D04	Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Antiästhetika etc. ^b	nicht auswertbar		
D07	Corticosteroide	Dexamethason	D07AB19	7
J01	Antibiotika (systemische Anwendung)	Ciprofloxacin	J01MA02	3
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	Diclofenac Ibuprofen	M01AB05 M01AE 01	5 5
N01	Anästhetika ^c	entfällt laut Mehrheit der Ärzte	entfällt laut Mehrheit der Ärzte	entfällt laut Mehrheit der Ärzte
N02	Analgetika	Metamizol Morphin	N02BB02 N02AA01	6
N05	Psycholeptika	Lorazepam Haloperidol	N05BA06 N05AD01	4 4
N06	Psychoanaleptika	Amitriptylin	N06AA09	5
R06	Antihistaminika (systemische Anwendung)	Dimetinden	R06AB03	6
a: Der am häufigsten genannte Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse war Benzydamin HCl. Da jedoch keine Benzydamin-HCl-Präparate in der Wirkstoffklasse A01 verschreibungspflichtig sind, wurde auf den nächsthäufig genannten verschreibungspflichtigen Wirkstoff zurückgegriffen. b: Nicht auswertbar, da diese Wirkstoffklassen laut sechs von sieben Fachexperten überwiegend bei privat versicherten Patienten verschrieben werden. c: Vier von sieben Fachexperten gaben an, dass sie diese Wirkstoffe nicht verschreiben.				

Ermittlung der Tagesdosis pro Wirkstoff

Die in der Indikation empfohlene Tagesdosis für jede Darreichungsform wurde aus den Fachinformationen des identifizierten Wirkstoffs bzw. der identifizierten Wirkstoffe entnommen. In den Fachinformationen sind für die aufgelisteten Präparate teilweise Dosierungsanweisungen mit fixen Dosen angegeben, teilweise umfassen die Dosierungsanweisungen eine Spannweite mit Angabe einer maximalen Dosis. In letzterem Fall wurde zur Vereinfachung der Kostenberechnung grundsätzlich die Angabe der maximalen Dosierung herangezogen. Diese Vorgehensweise könnte zu einer Überschätzung der gesamten Kosten führen, was jedoch im weiteren Verlauf der Berechnung durch die Verwendung der günstigsten Tagestherapiekosten kompensiert wird. Angaben zu Dosierungen bei besonderen Patientenkollektiven (wie z. B. Kinder, ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) wurden nicht berücksichtigt.

Die folgende Tabelle 3-23 stellt die aus den Fachinformationen ermittelten Tagesdosen für die am häufigsten genannten Wirkstoffe dar.

Tabelle 3-23: Tagesdosis gemäß den Fachinformationen der Präparate

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
A01	Amphotericin B	Lutschtabletten	40 mg (4 Lutschtabletten)	(6)
A01	Amphotericin B	Suspension	400 mg (4 ml Suspension)	(6)
A01	Amphotericin B	Tabletten	400 mg (4 Tabletten)	(6)
A02	Pantoprazol	Injektionslösung	40 mg	(7)
A02	Pantoprazol	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	40 mg	(8)
A02	Pantoprazol	Magensaftresistente Tabletten	40 mg	(9)
A03	Butylscopolaminiumbromid	Injektionslösung in Injektionsflaschen	100 mg (5 ml) (max.)	(10)
A03	Butylscopolaminiumbromid	Injektionslösung in Ampullen	100 mg (5 Ampullen) (max.)	(9, 10)
A04	Ondansetron	Filmtabletten	32 mg (max.)	(11)
A04	Ondansetron	Injektionslösung	32 mg (max.)	(12)
A04	Ondansetron	Lösung	32 mg (max.)	(13)
A04	Ondansetron	Schmelztabletten	32 mg (max.)	(14)
A06	Macrogol	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	110,5 mg (8 Beutel)	(15)
A07	Loperamid	Filmtabletten	16 mg (max.)	(14)
A07	Loperamid	Hartkapseln	16 mg (max.)	(16)
A07	Loperamid	Lösung zum Einnehmen	16 mg (max.)	(16)
A07	Loperamid	Plättchen	16 mg (max.)	(16)
A07	Loperamid	Tabletten	16 mg (max.)	(17)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung Durchstechflasche	40 mg bis 200 mg ^{a,b}	(18)
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung 20 mg / 40 mg Fertigspritze bzw. Ampulle – Verwendung in der Klinik, Praxis	40 mg ^{c,b}	(19)
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung 60 mg / 80 mg / 100 mg Fertigspritze	50 mg bis 200 mg ^{d,b}	(18)
B02	Tranexamsäure	Filmtabletten	4.000 mg (max.)	(20)
B02	Tranexamsäure	Injektionslösung	max. 3.000 mg ^{e,f} → 0,5 g (1 Ampulle à 5ml) bis 1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5ml) 2 bis 3 mal täglich	(21)
B02	Tranexamsäure	Injektionslösung	max. = 4.000 mg ^{g,f} → 1 g (1 Ampulle à 10ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure langsam intravenös alle 6 bis 8 Stunden	(21)
B03	Erythropoietin (Epoetin alfa)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	bis zu 300 I.E. / kg 3 x / Woche (1 bis 21 Spritzen je nach Konzentration) → 68.400 I.E pro Woche, mit der Annahme vom Körpergewicht von 76 kg ^h → für die Kostenberechnung: 9.772 I.E. pro Tag	(22)
B03	Erythropoietin (Epoetin beta)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	max. 60.000 I.E. pro Woche ^f → für die Kostenberechnung: 8.571 I.E. pro Tag	(23)
B03	Erythropoietin (Epoetin theta)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	max. 60.000 I.E. pro Woche ^h → für die Kostenberechnung: 8.571 I.E. pro Tag	(24)
B03	Erythropoietin (Epoetin zeta)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	300 I.E. / kg 3 x / Woche (1 bis 21 Spritzen je nach Konzentration) → 68.400 I.E pro Woche, mit der Annahme vom Körpergewicht von 76 kg ^h → für die Kostenberechnung: 9.772 I.E. pro Tag	(25)
B05	Albumin	Infusionslösung	Laut DIMDI beträgt die DDD von Albumin eine Applikationsform pro Anwendung. Annahme: max. eine Einzeldosis am Tag	(26), eigene Annahme
D02	Harnstoff	Creme	Annahme: eine N3-Packung im Monat	eigene Annahme
D07	Dexamethason	Lösung / Creme	Annahme: eine N3-Packung im	eigene

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
			Monat	Annahme
J01	Ciprofloxacin	Filmtabletten	1.500 mg (max.)	(27)
J01	Ciprofloxacin	Infusionslösung	1.200 mg (max.)	(28)
J01	Ciprofloxacin	Suspensionslösung	15 ml (bei 10 %-Lösung), 30 ml (bei 5 %-Lösung)	(29, 30)
M01	Diclofenac	Augentropfen	Annahme: eine N3-Packung pro Monat	eigene Annahme
M01	Diclofenac	Filmtabletten	150 mg (max.)	(31)
M01	Diclofenac	Gel 1,16 %	16 g (max.)	(32)
M01	Diclofenac	Gel 3 %	8 g (max.)	(33)
M01	Diclofenac	Hartkapseln	150 mg (max.)	(34)
M01	Diclofenac	Injektionslösung	150 mg (max.)	(35)
M01	Diclofenac	Lösung	200 mg (max.)	(36)
M01	Diclofenac	Magensaftresistente Tabletten	150 mg (max.)	(32, 35)
M01	Diclofenac	Manteltabletten	150 mg (empfohlene Dosis)	(37)
M01	Diclofenac	Retardkapseln	150 mg (max.)	(35)
M01	Diclofenac	Retardtabletten	150 mg (max.)	(32)
M01	Diclofenac	Disperstabletten	150 mg (max.)	(38)
M01	Diclofenac	Trinktabletten	150 mg (max.)	(39)
M01	Diclofenac	Überzogene Tabletten	200 mg (max.)	(32)
M01	Ibuprofen ⁱ	Filmtabletten	1.200 mg (max.) ^j	(40)
M01	Ibuprofen ⁱ	Retardtabletten	1.200 mg (max.) ^j	(41)
M01	Ibuprofen ⁱ	Sirup	1.200 mg (max.) ^j	(42)
M01	Ibuprofen ⁱ	Überzogene Tabletten	1.200 mg (max.) ^j	(43)
M01	Ibuprofen ⁱ	Zäpfchen	1.200 mg (max.) ^j	(41)
N02	Morphinsulfat	Brausetabletten	360 mg (max.)	(44)
N02	Morphinsulfat	Filmtabletten	360 mg (max.)	(45)
N02	Morphinsulfat	Hartkapseln	360 mg (max.)	(46)
N02	Morphinsulfat	Hartkapseln, retardiert	150 mg (max.)	(47)
N02	Morphinsulfat	Infusionslösung	100 mg (max.)	(48)
N02	Morphinsulfat	Injektionslösung	Die Einzeldosen bei intramuskulärer, subkutaner und intravenöser Anwendung können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4 – 6 Stunden, wiederholt werden. → max. 6 Anwendungen am Tag. Bis zu 30 mg (intramuskulär oder	(48)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
			subkutan) (max.) → max. Tagesdosis beträgt 30 mg / Anwendung x 6 Anwendungen am Tag = 180 mg am Tag	
N02	Morphinsulfat	Lösung zum Einnehmen	360 mg (max.)	(49)
N02	Morphinsulfat	Retardgranulat	400 mg (max.)	(50)
N02	Morphinsulfat	Retardtabletten	400 mg (max.)	(51)
N02	Morphinsulfat	Suppositorien	360 mg (max.)	(52)
N02	Morphinsulfat	Tropfen	360 mg (max.)	(53)
N02	Metamizol	Brausetabletten	4.000 mg (max.)	(54)
N02	Metamizol	Filmtabletten	4.000 mg (max.)	(54)
N02	Metamizol	Injektionslösung	5.000 mg (max.)	(54)
N02	Metamizol	Lösung zum Einnehmen	3.000 mg (max.)	(54)
N02	Metamizol	Tabletten	4.000 mg (max.)	(55)
N02	Metamizol	Zäpfchen für Erwachsene ^k	4.000 mg (max.)	(54)
N05	Lorazepam	Injektionslösung	4 mg (max. Dosis [Indikation: Prämedikation ^l])	(56)
N05	Lorazepam	Lyophilisat (Plättchen)	7,5 mg (max. Dosis, unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise)	(57)
N05	Lorazepam	Tabletten	7,5 mg (max. Dosis, unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise)	(58)
N05	Haloperidol	Injektionslösung 5 mg / ml	60 mg (max.)	(59)
N05	Haloperidol	Injektionslösung 50 bzw. 100 mg / ml	300 mg (max. Dosis in 4- wöchentlichen Intervallen) → für die Kostenberechnung: 10,71 mg pro Tag	(60)
N05	Haloperidol	Lösung zum Einnehmen	30 mg (max.)	(60)
N05	Haloperidol	Tabletten	100 mg (max.)	(59)
N06	Amitriptylin	Filmtabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(61)
N06	Amitriptylin	Hartkapseln, retardiert	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(62)
N06	Amitriptylin	Injektionslösung	150 mg (max.)	(61)
N06	Amitriptylin	Lösung zum Einnehmen	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(62)
N06	Amitriptylin	Retardtabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(61)
N06	Amitriptylin	Tabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(63)
N06	Amitriptylin	Überzogene Tabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(62)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
R06	Dimetinden	Injektionslösung	8 mg (2 Ampullen) (max.) ^m	(64)
a: Indikationen: Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko, Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht chirurgischen Patienten, Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, Therapie der instabilen <i>Angina pectoris</i> und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) und Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI). b: Der Mittelwert der Tagesdosis wurde ermittelt (120 mg) und für die Kostenberechnung verwendet. c: Indikationen: Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko und Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht chirurgischen Patienten; die Indikation „Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei niedrigem oder mittlerem Thromboserisiko“ wird nicht berücksichtigt. d: Indikationen: Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, Therapie der instabilen <i>Angina pectoris</i> und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) und Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI). e: Standarddosierung bei lokaler Fibrinolyse f: Der Mittelwert der Tagesdosis zur Darreichungsform Injektionslösung wurde ermittelt (3.500 mg) und für die Kostenberechnung verwendet. g: Standardtherapie bei generalisierter Fibrinolyse h: Zur Behandlung von Patienten mit Chemotherapie-bedingter Anämie oder Behandlung der symptomatischen, Chemotherapie-induzierten Anämie bei Krebspatienten; andere Indikationen wurden nicht berücksichtigt; durchschnittliche Körpermaße der deutschen Bevölkerung sind Angaben des Statistischen Bundesamts entnommen (65). i: Die Darreichungsform Injektionslösung wurde aufgrund der unpassenden Indikation Behandlung eines hämodynamisch wirksamen offenen Ductus arteriosus Botalli bei Frühgeborenen vor der 34. Schwangerschaftswoche nicht berücksichtigt. j: Bei der Indikation „zur Schmerzstillung und bei Fieber“ beträgt die empfohlene maximale Dosierung 1.200 mg (66). k: Zäpfchen für Kinder werden nicht berücksichtigt. l: Die Indikation <i>Status epilepticus</i> wird nicht berücksichtigt. m: Zur Sofort- und Intensivtherapie und zur symptomatischen Akutbehandlung allergischer Erkrankungen.				

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Regorafenib	Stivarga® 40 mg Filmtabletten (3 x 28 Stk. = 1 Zyklus) 3.212,27 €	3.030,32 € (je Zyklus)
BSC	305,92 € - 2.339,58 € (im Monat)	279,60 € - 2.149,80 € (im Monat)
Anmerkung: Die Kosten sind inkl. Mehrwertsteuer angegeben. Patientenzuzahlungen wurden nicht berücksichtigt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Regorafenib

Die Kosten zu Regorafenib in Tabelle 3-24 basieren auf Angaben von BAYER. (Re-)Importe, Klinikpackungen sowie Packungen, die zum Stichtag außer Vertrieb waren, wurden nicht aufgeführt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro beziehen sich, wie in der Beschreibung angegeben, ausschließlich auf die neuverhandelten Rabatte nach § 130 (Apothekenabschlag) in Höhe von 1,77 Euro (67) sowie § 130a SGB V (Herstellerrabatte).

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Kosten medikamentöser Therapien unter BSC

Zur Berechnung der monatlichen Therapiekosten wurden für jeden Wirkstoff einer Wirkstoffklasse die auf dem Markt erhältlichen verschreibungspflichtigen Präparate in erstattungsfähiger Packungsgröße mithilfe der Lauer-Taxe erfasst und unter Berücksichtigung der Tagestherapiekosten das günstigste Präparat („Leitpräparat“) identifiziert. Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurden die zugehörige Darreichungsform, die Packungsgröße, die empfohlene Tagesdosis, der Festbetrag bzw. der Apothekenverkaufspreis der jeweiligen Präparate herangezogen und lassen sich wie folgt berechnen:

Tagestherapiekosten = Packungsfestbetrag bzw. Apothekenverkaufspreis nach Abzug der gesetzlichen Rabatte / (Anzahl Anwendungseinheiten [z. B. 100 Tabletten] x Dosierung je Anwendungseinheit [z. B. 10 mg]) x Tagesdosis (z. B. 150 mg).

Bei den Albumin-Wirkstoffen wurden die Tagestherapiekosten zwischen Präparaten mit durchschnittlichem Volumen miteinander verglichen, um das Leitpräparat für die Wirkstoffklasse Blutersatzmittel und Perfusionslösungen zu bestimmen.

Präparate, die in Klinikpackung oder nicht in einer Normgröße abgegeben werden, wurden bei der Bestimmung der Leitpräparate nicht berücksichtigt. Ausnahme sind Packungen, die außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgröße liegen, jedoch den Grenzwert für N3 nicht übersteigen.⁴

Diese Leitpräparate werden mit Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag sowie mit dem Preis nach Abzug gesetzlicher Rabatte in der folgenden Tabelle 3-25 dargestellt.

Tabelle 3-25: Leitpräparate und Apothekenverkaufspreise, beziehungsweise Festbeträge

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Bezugsmedikament und -packungsgröße ^a	Festbetrag (Festbetragsstufe [FS]) bzw. AVP ^b	Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c
A01	Stomatologika	Ampho-Moronal® Lutschtabletten 10 mg (N3, 100 Stück)	43,40 €	37,46 €
A02	Ulkustherapeutika	Pantozol® 40 mg magensaftresistente Tabletten (N3, 98 Stück)	31,88 € (FS 2)	18,85 €
A03	Spasmolytika	Buscopan Injektionslösung 2% (N1, 5 ml)	13,11 € (FS 1)	11,28 €
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	ONDANSETRON B.Braun 2 mg / ml Injektionslösung (20 Stück, keine Normpackung ^d)	79,25 €	68,84 €
A06	Laxantien	Movicol® V 13,81 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (N3, 50 Stück)	38,26 €	33,04 €
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	Imodium® N Lösung zum Einnehmen (N1, 100 ml)	13,63 € (FS 1)	11,65 €
A11	Vitamine	entfällt	entfällt	entfällt
A12	Mineralstoffe	entfällt	entfällt	entfällt
B01	Antithrombotische Mittel	Clexane® 100 mg 1,0 ml Injektionslösung (24 Fertigspritzen, keine Normpackung ^d)	291,38 € (FS 2)	289,61 €
B02	Antihämorrhagika	Cyklokapron® Filmtabletten (N3, 100 Stück)	70,91 €	65,82 €
B03	Antianämika	Biopoin 10.000 I.U. (N3, 6 Fertigspritzen)	487,98 € (FS 2)	486,21 €
B05	Blutersatzmittel und Perfusions-	Human Albumin 200 g / l Baxter Infusionslösung (N1,	118,45 €	110,73 €

⁴ Diese Annahme erfolgte in Anlehnung an die Packungsgrößenverordnung (PackungsV).

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Bezugsmedikament und -packungsgröße ^a	Festbetrag (Festbetragsstufe [FS]) bzw. AVP ^b	Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c
	lösungen	100 ml ^e)		
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	Widmer® Carbamid + VAS Creme (N3, 100 g)	22,34 € (FS 1)	19,44 €
D07	Corticosteroide	Solutio Cordes® Dexta N (N3, 100 ml)	20,16 € (FS 3)	18,39 €
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	Ciprobay® 750 mg Filmtabletten (N2, 20 Filmtabletten)	21,94 € (FS 2)	16,44 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	Imbun® 1000 mg Filmtabletten (N3, 100 Stück)	18,02 € (FS 1)	16,25 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	Rewodina® Uno 100 Retardkapseln (N2, 50 Stück)	14,33 € (FS 1)	12,52 €
N01	Anästhetika	entfällt	entfällt	entfällt
N02	Analgetika	Novaminsulfon Injekt® 2500 mg Injektionslösung (N2, 50 ml)	16,73 € (FS 1)	14,56 €
N02	Analgetika	Morphin hameln® 200 mg Injektionslösung, Ampullen (N1, 50 ml)	76,46 €	71,58 €
N05	Psycholeptika	Tavor® 2,5 Tabletten (N3, 50 Stück)	19,60 € (FS 1)	17,26 €
N05	Psycholeptika	Haldol Janssen® Tropfen zum Einnehmen (N3, 100 ml)	14,30 € (FS 1)	12,53 €
N06	Psychoanaleptika	Amioxid neuraxpharm® 120 mg Tabletten (N3, 100 Stück)	22,41 € (FS 3)	20,64 €
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	Fenistil® 1 mg / ml Injektionslösung (N1, 5 Ampullen)	17,47 €	14,46 €

AVP: Apothekenverkaufspreis

a: Präparate mit den günstigsten Tagestherapiekosten, die – sofern vorhanden – auf Basis des Festbetrages bzw. des Preises kalkuliert wurden.

b: Aus Lauer-Taxe-Datenbank (Stichtag: 01.08.2015) (68)

c: Gesetzliche Rabatte bei Leitpräparaten mit Festbetrag: Herstellerrabatt und Apothekenrabatt (1,77 Euro). Die Herstellerrabatte, die für die Berechnung verwendet werden, sind der Lauer-Taxe zu entnehmen.

d: Packung, die außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegt, jedoch den Grenzwert für N3 nicht übersteigt.

e: Der Medianwert des Volumens aller Präparate beträgt 100 ml. Bei den Albumin-Präparaten wurden die Tagestherapiekosten zwischen Präparaten mit durchschnittlichem Volumen (100 ml) miteinander verglichen, um das Leitpräparat zu bestimmen.

Wurden für eine Wirkstoffklasse zwei oder mehr Wirkstoffe als der am häufigsten verordnete Wirkstoff benannt, so wurde das Präparat mit den günstigsten Tagestherapiekosten für den jeweiligen Wirkstoff ermittelt. Die in den weiteren Berechnungen herangezogenen Kosten für jede Wirkstoffklasse entsprechen dem Mittelwert aus den günstigsten Tagestherapiekosten der einzelnen Wirkstoffe.

Die minimalen und maximalen Monatstherapiekosten jeder einzelnen Wirkstoffklasse werden unter Verwendung der Tagestherapiekosten und der Anwendungsdauer in Tagen pro Monat des zugehörigen Leitpräparates sowie des aus der Befragung resultierten Anteils an Patienten, die eine Behandlung in der jeweiligen Wirkstoffklasse bekommen (siehe Tabelle 3-21), berechnet.

Im folgenden Infokasten wird der Rechenweg beispielhaft für die Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ (mit dem zweistelligen ATC-Code M01) erläutert. In dieser Wirkstoffklasse wurden die beiden Wirkstoffe Diclofenac und Ibuprofen als die am häufigsten genannten Wirkstoffe identifiziert. Da beide Wirkstoffe gleich häufig (jeweils fünf von sieben Fachexperten) benannt wurden, wurden beide bei der Berechnung berücksichtigt.

Infokasten:

Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ (ATC-Code M01)

Aus der Expertenbefragung ergibt sich für den Anteil der Patienten, die mit Medikamenten aus der Wirkstoffklasse M01 im Rahmen von BSC behandelt wurden, eine Spannweite von 0 bis 50% (siehe Tabelle 3-21). Ebenfalls ergeben sich eine minimale und maximale Anzahl an Tagen pro Monat, an denen die Patienten mit Antiphlogistika oder Antirheumatika behandelt wurden. Diese sind in Tabelle 3-18 berichtet und belaufen sich für Antiphlogistika und Antirheumatika auf 0 bis 30 Tage im Monat.

Die am häufigsten genannten Wirkstoffe dieser Wirkstoffklasse sind Diclofenac und Ibuprofen. Die Tagestherapiekosten der Leitpräparate der Wirkstoffklasse M01, also Diclofenac Rewodina Uno® 100 (N2, 50 Retardkapseln) und Imbun® 1.000 mg (N3, 100 Filmtabletten) wurden anhand ihrer Tagesdosis und Festbeträge ermittelt, welche Tabelle 3-23 und Tabelle 3-25 zu entnehmen sind. Eine Packung Diclofenac Rewodina Uno® 100 enthält 50 Retardkapseln, mit jeweils 100 mg Wirkstoff. Für diese Packung ist ein Festbetrag von 12,52 Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatten geregelt. Für eine Packung Imbun® 1.000 mg (N3, 100 Filmtabletten) ist ein Festbetrag von 16,25 Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatte geregelt. Die bei der Berechnung berücksichtigten Faktoren werden in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Berücksichtigte Faktoren	Werte	Quelle
Patientenanteil aller BSC behandelten Patienten, die Antiphlogistika und Antirheumatika erhalten:	Minimum 0% - Maximum 50%	Tabelle 3-21
Anzahl der Behandlungstage / Monat	Minimum 0 - Maximum 30 Tage	Tabelle 3-18
Am häufigsten verschriebener Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse	Diclofenac Ibuprofen	Tabelle 3-22
Leitpräparate mit Packungsgröße	Rewodina Uno® 100 (50 Retardkapseln) Imbun®: 1.000 mg (100 Filmtabletten)	Tabelle 3-25
Tagesdosis	Rewodina Uno® 100: 150 mg	Tabelle 3-23

	Imbun®: 1.200 mg	
Festbeträge	Rewodina Uno® 100 (50 Retardkapseln): 14,33 Euro Imbun® (100 Filmtabletten): 18,02 Euro	Tabelle 3-25
Festbeträge nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Rewodina Uno® 100 (50 Retardkapseln): 12,52 Euro Imbun® (100 Filmtabletten): 16,25 Euro	Tabelle 3-25

Der Apothekenverkaufspreis ist in diesem Beispiel nicht relevant.

Die Monatstherapiekosten der Wirkstoffklasse M01 nach Abzug der gesetzlichen Rabatte werden wie folgt berechnet:

Als Erstes werden Kosten pro mg Wirkstoff Diclofenac berechnet, indem der Festbetrag pro Packung durch die gesamte in der Packung enthaltene Wirkstoffmenge in mg geteilt wird: 12,52 Euro / (50 Retardkapseln x 100 mg / Retardkapseln) = 0,002504 Euro pro mg. Die Tagestherapiekosten lassen sich dann berechnen, indem die Kosten pro mg Wirkstoff mit der Tagesdosis multipliziert werden: 0,002504 Euro pro mg x 150 mg pro Tag = 0,3756 Euro pro Tag.

Die Tagestherapiekosten des Wirkstoffs Ibuprofen lassen sich anhand des Leitpräparats Imbun® 1.000 mg (100 Filmtabletten) analog bestimmen und betragen 0,195 Euro pro Tag.

Die Tagestherapiekosten der Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ werden aus den Tagestherapiekosten der Wirkstoffe Diclofenac und Ibuprofen gemittelt: (0,3756 Euro pro Tag + 0,195 Euro pro Tag) / 2 = 0,2853 Euro pro Tag.

Werden die Tagestherapiekosten der Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ mit dem maximalen Anteil der Patienten unter Behandlung und der maximalen Anzahl der Behandlungstage im Monat multipliziert, so ergeben sich die maximalen Monatstherapiekosten dieser Wirkstoffklasse: 0,2853 Euro pro Tag x 50% der Patienten x 30 Tage = 4,28 Euro pro Monat.

Die minimalen Monatstherapiekosten der Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ werden analog berechnet. Da der minimale Anteil der Patienten unter Behandlung 0% und der minimale Anzahl der Behandlungstage 0 Tage betragen, ergeben sich minimale Monatstherapiekosten von 0 Euro.

Analog werden die Monatstherapiekosten ohne Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte ermittelt.

Abbildung 9: Infokasten - Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse „Antiphlogistika und Antirheumatika“ (ATC-Code M01)

Die Monatstherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC lassen sich aus der Summe der Monatstherapiekosten aller Wirkstoffklassen berechnen. Tabelle 3-26 gibt einen Überblick über die Monatstherapiekosten der einzelnen Wirkstoffklassen sowie die Gesamtkosten der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient mit mKRR pro Monat.

Tabelle 3-26: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung (min. – max.) ^a	Häufigkeit der Verordnung in Tagen pro Monat (min. – max.) ^b	Tagestherapiekosten pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c	Monatskosten, pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte	
					Min. ^d	Max. ^e
A01	Stomatologika	5 - 42,8%	7 - 30	1,50 €	0,52 €	19,24 €
A02	Ulkustherapeutika	30 - 100%	30 - 30 ^f	0,19 €	1,73 €	5,77 €

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung (min. – max.) ^a	Häufigkeit der Verordnung in Tagen pro Monat (min. – max.) ^b	Tagestherapiekosten pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c	Monatskosten, pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte	
					Min. ^d	Max. ^e
A03	Spasmolytika	10 - 35,8%	1 - 30	11,28 €	1,13 €	121,15 €
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	16,8 - 90%	2 - 30	13,77 €	4,63 €	371,74 €
A06	Laxantien	40 - 70%	30 - 30 ^f	5,29 €	63,44 €	111,01 €
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	30 - 61,7%	3 - 20	9,32 €	8,39 €	115,01 €
B01	Antithrombotische Mittel	10 - 40%	30 - 30 ^f	14,48 €	43,44 €	173,77 €
B02	Antihämorrhagika	0 - 9,375%	0 - 30	5,27 €	0,00 €	14,81 €
B03	Antianämika	5 - 20%	2 - 30	69,46 €	6,95 €	416,73 €
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	5 - 60%	1 - 5	110,73 €	5,54 €	332,19 €
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	0 - 20%	0 - 30	0,65 €	0,00 €	3,89 €
D07	Corticosteroide	5 - 90%	7 - 30	0,61 €	0,21 €	16,55 €
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	5 - 60,9%	0 ^g - 30	1,64 €	0,00 €	30,04 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	0 - 50%	0 - 30	0,29 €	0,00 €	4,28 €
N02	Analgetika	60 - 113,7%	30 - 30 ^f	7,90 €	142,17 €	269,41 €
N05	Psycholeptika	10 - 50,8%	10 - 30	1,46 €	1,46 €	22,21 €
N06	Psychoanaleptika	0 - 40%	30 - 30 ^f	0,26 €	0,00 €	3,10 €
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	0 - 12,1%	0 - 30	5,78 €	0,00 €	21,00 €
Gesamtkosten pro Monat					279,60 €	2.051,88 €
a: Nach den Angaben der Fachexperten aus der Befragung b: Nach den Angaben der Fachexperten aus der Befragung c: Tagestherapiekosten = Packungsfestbetrag bzw. Apothekenverkaufspreis nach Abzug der gesetzlichen Rabatte / (Anzahl Anwendungseinheiten [z. B. 100 Tabletten] x Dosierung je Anwendungseinheit [z. B. 10 mg]) x Tagesdosis (z. B. 150 mg). d: Die minimalen Monatstherapiekosten lassen sich aus den Tagestherapiekosten, der minimalen Anwendungshäufigkeit und der Angabe zum minimalen Anteil der Patienten unter Behandlung berechnen.						

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung (min. – max.) ^a	Häufigkeit der Verordnung in Tagen pro Monat (min. – max.) ^b	Tagestherapie-kosten pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c	Monatskosten, pro Patient nach Abzug der gesetzl. Rabatte	
					Min. ^d	Max. ^e
Minimale Monatstherapiekosten = minimale Anzahl der Anwendungstage im Monat x minimalem Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten. e: Die maximalen Monatstherapiekosten lassen sich aus den Tagestherapiekosten, der maximalen Anwendungshäufigkeit und der Angabe zum maximalen Anteil der Patienten unter Behandlung berechnen. Maximale Monatstherapiekosten = maximale Anzahl der Anwendungstage im Monat x maximalem Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten. f: Alle Experten haben bei der Frage nach Behandlungsdauer dieser Wirkstoffklasse „Dauermedikation“ angegeben. g: Der aus der Befragung entstandene Wert beträgt 1 Tag im Jahr (entspricht 0,08 Tage im Monat).						

Die Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen unter BSC ohne Berücksichtigung von gesetzlichen Rabatten werden analog berechnet. Die Berechnung wird im Weiteren nicht im Detail ausgeführt. Die Ergebnisse dazu befinden sich in Tabelle 3-28.

Monatliche Therapiekosten weiterer Maßnahmen unter BSC

Sechs von sieben Fachexperten benannten eine enterale Ernährung als eine relevante weitere Maßnahme im Rahmen von BSC bei Patienten mit mKHK, jedoch nur ein Fachexperte nannte die parenterale Ernährung. Die Kosten für eine enterale Ernährung werden basierend auf Informationen einer Handrecherche grob geschätzt, die Kosten für eine parenterale Ernährung bleiben unberücksichtigt.

Die geschätzten monatlichen Therapiekosten für eine enterale Ernährung werden in der folgenden Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-27: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der enteralen Ernährung unter BSC

Enterale Ernährung - Leitprodukt ^a	Tagesdosis in ml ^b	Anteil der Patienten unter enteralen Ernährung aus der Befragung in % Minimum – Maximum	Häufigkeit der Anwendung in Tagen pro Monat Minimum - Maximum	Apothekenverkaufspreis in Euro pro 100 ml ^a
Fresubin® original DRINK (500 ml)	1.600	5 – 60	0 - 30	0,34
Kosten in Euro, pro Tag ^c				5,44
Kosten in Euro, pro Monat und Patient, Minimum - Maximum ^d				0 – 97,92
a: Die Suche wurde auf der Webseite www.medizinfuchs.de durchgeführt. Diese Webseite vergleicht Preise von Medizinprodukten zwischen 180 Versandapotheken. Zeitpunkt der Recherche war der 04.08.2015. Der niedrigste Preis beträgt 0,34 Euro pro 100 ml und ist dem Produkt Fresubin® original DRINK (500 ml)				

zuzuordnen.

b: Mittlere Tagesdosis zur ausschließlichen Ernährung: 7 bis 8 x 200 ml-Easy Drinks (69)

c: Tagestherapiekosten = Tagesdosis in ml x Preis in Euro pro ml. Die Berechnung erfolgte ohne Berücksichtigung von Zuzahlungen.

d: Minimale Monatstherapiekosten = minimale Anzahl der Anwendungstage im Monat x minimaler Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten. Maximale Monatstherapiekosten = maximale Anzahl der Anwendungstage im Monat x maximaler Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten.

Da der tatsächliche Erstattungsmodus der enteralen Ernährung durch die GKV in der Versorgungsrealität individuell festgelegt wird, kann er in der Kalkulation nicht berücksichtigt werden. Somit stellt die erfolgte Berechnung anhand der Apothekenverkaufspreise eine grobe Schätzung der tatsächlichen entstehenden GKV-Kosten für die enterale Ernährung dar.

Gesamte monatliche Therapiekosten von BSC

Die gesamten monatlichen Therapiekosten setzen sich aus den Monatstherapiekosten der medikamentösen Therapien und der enteralen Ernährung zusammen. Somit variieren die gesamten Therapiekosten von BSC pro Patient im Rahmen der mKRK-Therapie zwischen 305,92 und 2.339,58 Euro ohne Berücksichtigung gesetzlicher Rabatte bzw. zwischen 279,60 und 2.149,80 Euro im Monat unter Berücksichtigung der Rabatte. Die folgende Tabelle 3-28 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Quantifizierung der Monatstherapiekosten von BSC.

Tabelle 3-28: Quantifizierung der monatlichen Therapiekosten von BSC

Maßnahme	Monatstherapiekosten in Euro pro Patient		Monatstherapiekosten in Euro pro Patient nach Abzug Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Medikamentöse Behandlung unter BSC	305,92	2.241,66	279,60	2051,88
Enterale Ernährung unter BSC	0,00	97,92	0,00	97,92
Gesamtkosten von BSC	305,92	2.339,58	279,60	2.149,80

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 3-29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-29: 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
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.	Leberfunktionstest: ALT (GPT), AST (GOT), GGT, Bilirubin	alle 2 Wochen in den ersten 2 Monaten, danach monatlich	14
		Blutdruckmessung	vor Ersteinnahme 1 x Blutdruckmessung	1
		Kreatinin im Serum	vor Ersteinnahme 1 x Bestimmung des Kreatinin im Serum	1
		Elektrolyt: Phosphate, Calcium, Natrium, Kalium	Monatlich	12
		Stoffwechsel: TSH, Lipase, Amylase	Monatlich	12
BSC		entfällt	entfällt	entfällt
ALT (GPT): Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), AST (GOT): , Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GGT: Gamma-Glutamyltransferase; TSH: Thyreoidea-Stimulierendes Hormon				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-29 angegebenen zusätzlichen GKV-Aufwendungen sind den Angaben der Fachinformation von Regorafenib entnommen (5). Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Regorafenib sind:

- Leberfunktionstest (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Bilirubin und Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) alle 2 Wochen in den ersten 2 Monaten, danach monatlich,
- vor der Ersteinnahme 1 x Blutdruckmessen,
- vor der Ersteinnahme 1 x Bestimmung der Kreatinin im Serum,⁵
- Elektrolyte: Phosphate, Calcium, Natrium, Kalium, monatlich,
- Stoffwechsel: TSH, Lipase, Amylase, monatlich.

Die Darstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei BSC entfällt, da per Definition unter BSC alle Therapien verstanden werden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Somit setzt sich BSC aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Präparaten mit den unterschiedlichsten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zusammen, sodass einzelne GKV-Leistungen, die als zusätzlich notwendig gelten, nicht definiert werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

⁵ Da keine Häufigkeit der Bestimmung von Kreatinin im Serum in der Fachinformation angegeben wurde, wird von einer Anwendung zur Prüfung der Ausgangssituation ausgegangen. Diese erfolgt einmalig vor der Ersteinnahme von Regorafenib.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Für Regorafenib	
Blutdruckmessung	0,00 ^a
Leberfunktion: ALT (GPT)	0,25
Leberfunktion: AST (GOT)	0,25
Leberfunktion: GGT	0,25
Leberfunktion: Bilirubin	0,25
Kreatinin im Serum	0,25
Elektrolyt: Phosphate	0,40
Elektrolyt: Calcium	0,25
Elektrolyt: Natrium	0,25
Elektrolyt: Kalium	0,25
Stoffwechsel: TSH	3,00
Stoffwechsel: Lipase	0,40
Stoffwechsel: Amylase	0,40
Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 2. Quartal 2015 (70)	
a: in Versichertenpauschale enthalten	

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

Die in Tabelle 3-30 aufgeführten Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden aus der aktuellen Version des veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) aus dem Jahr 2015 berechnet (70). Es wurden folgende Werte zugrunde gelegt:

- Blutdruckmessung:
 - Enthalten in der Grundpauschale Hämatologie und Internistische Onkologie (EBM-Ziffern 13490, 13491 bzw. 13492), Kosten pro Einheit in Euro (pauschal): 0,00 €
- Leberfunktion:
 - Bestimmung von GPT (ALT) : EBM-Ziffer (Gebührenordnungsposition [GOP]): 32070, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
 - Bestimmung von GOT (AST): EBM-Ziffer (GOP): 32069, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
 - Bestimmung von GGT: EBM-Ziffer (GOP): 32071, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
 - Bestimmung von Bilirubin (Bilirubin gesamt): EBM-Ziffer (GOP): 32058, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
- Nierenfunktion:
 - Bestimmung von Kreatinin im Serum: EBM-Ziffer (GOP): 32066, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
- Elektrolyte:
 - Bestimmung Phosphate: EBM-Ziffer (GOP): 32086, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,40 €
 - Bestimmung Calcium: EBM-Ziffer (GOP): 32082, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
 - Bestimmung Natrium: EBM-Ziffer (GOP): 32083, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
 - Bestimmung Kalium: EBM-Ziffer (GOP): 32081, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
- Stoffwechsel:
 - Bestimmung TSH: EBM-Ziffer (GOP): 32101, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 3,00 €
 - Bestimmung Lipase: EBM-Ziffer (GOP): 32073, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,40 €
 - Bestimmung Amylase: EBM-Ziffer (GOP): 32072, Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,40 €

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-31: 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
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.	Leberfunktionstest: ALT (GPT), AST (GOT), GGT, Bilirubin	14,00 €	127.218 €
		Blutdruckmessung	0,00 € ^a	0,00 €
		Kreatinin im Serum	0,25 €	2.271,75 €
		Elektrolyte	13,80 €	125.400,60 €
		Stoffwechsel	45,60 €	414.367,20 €
BSC		entfällt	entfällt	entfällt
a: in Versichertenpauschale enthalten				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.	Regorafenib: max. 39.394,16 € (13 x 3.030,32 €) ^b	Regorafenib: max. 357.974.731,92 € ^c
		Kosten zusätzlicher Leistungen: 73,65 €	Kosten zusätzlicher Leistungen: 669.257,55 €
		Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 3.355,20 € bis 25.797,60 €	Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 30.488.702,40 € bis 234.422.791,20 € ^b
		„Kostenspanne“: 0 € bis 66.600 €	„Kostenspanne“: 0 € bis 605.194.200 €
		Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 42.823,01 € bis 65.265,41 €	Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 389.132.691,87 € bis 593.066.780,67 €
BSC		„Kostenspanne“: 39.467,81 € bis 106.067,81 €	„Kostenspanne“: 358.643.989,47 € bis 963.838.189,47 €
		„Kostenspanne“: 0 € bis 175.576,01 € ^d	„Kostenspanne“: 0 € bis 1.595.459.202,87 € ^d

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Regorafenib könnte in maximal 13 Zyklen pro Jahr mit je 21 Behandlungstagen (13 Zyklen x 21 Tage = 274 Tage) verabreicht werden. Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib.

c: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 2 bis 3 Zyklen mit Regorafenib ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 6.060,64 € und 9.090,96 €.

d: Da keine Durchschnittsverbrauchswerte für die im Rahmen von BSC eingesetzten Anti-Tumorthérapien ermitteln wurden, wird für die unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC anfallenden Kosten nur die Variante „Kostenspanne“ angegeben.

Die in Tabelle 3-13 berechnete Anzahl von 9.087 Patienten wurde für die Quantifizierung der Jahrestherapiekosten zur Lasten der GKV verwendet. Es werden keine getrennten Angaben gemacht, da die Zielpopulation in der GKV und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist (siehe Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13).

Regorafenib

Die Jahrestherapiekosten der Regorafenib-Behandlung würden sich bei einer Hochrechnung auf 13 Zyklen auf max. 39.394,16 € pro Patient summieren. Dazu kämen Kosten für erforderliche zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 73,65 € und Kosten von BSC pro Patient zwischen 3.355,20 € bis 25.797,60 € (bzw. lt. „Kostenspanne“ von 0 € bis 66.600 €) im Jahr. Somit würden sich die entstehenden Jahrestherapiekosten von Regorafenib + BSC auf 42.823,01 € bis 65.265,41 € (bzw. 39.467,81 € bis 106.067,81 € lt. „Kostenspanne“) belaufen.

BSC

In Anlehnung an die Methodik „Kostenspanne“ (Variante II), ergeben sich Jahrestherapiekosten von BSC zwischen 0 € bis 175.576,01 € pro Patient. Bereits das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung A13-37 zu Regorafenib bei mKRK darauf hingewiesen, dass im klinischen Alltag im Rahmen von BSC weitere Antitumorthérapien zum Einsatz kommen (2). Der Gebrauch von Anti-Tumorthérapien kann nur dann im Rahmen von BSC erfolgen, wenn Patienten kein Regorafenib erhalten. Es wurden keine Durchschnittsverbrauchswerte für die im Rahmen von BSC eingesetzten Anti-Tumorthérapien ermittelt, sodass für die unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC anfallenden Kosten nur die Variante „Kostenspanne“ angegeben wird.

Um im Rahmen der Methodik „Kostenspanne“ die durch den Einsatz von Anti-Tumorthérapien zusätzlich entstehenden Kosten für die GKV zu quantifizieren, konnte eine Studie identifiziert werden, die über Anti-Tumorthérapien in den verschiedenen Therapielinien des mKRK berichtet (71). Gemäß dieser Versorgungsforschungsstudie werden folgende Anti-Tumorthérapien im klinischen Alltag in / ab dritter Therapielinie eingesetzt:

- Bevacizumab + FOLFIRI
- Bevacizumab + FOLFOX
- Capecitabine
- Capecitabine + Bevacizumab
- Cetuximab
- Cetuximab + FOLFIRI
- Cetuximab + Irinotecan
- FOLFIRI
- Irinotecan
- Panitumumab

Aufgrund fehlender Daten zu eingesetzten Therapien nach Progression in der dritten Therapielinie, wird die Annahme getroffen, dass diese Therapien auch nach der dritten Linie

im klinischen Alltag eingesetzt werden könnten. Diese Annahme wird zudem durch BAYER-interne Marktforschungsdaten bestätigt.

Unter diesen Wirkstoffen ist die Kombinationstherapie von Bevacizumab + FOLFIRI mit Jahrestherapiekosten in Höhe von 108.976,01 € die teuerste eingesetzte Anti-Tumorthherapie. Dieser Wert stellt demnach die Obergrenze der Kosten, die durch den Einsatz von Anti-Tumorthérapien entstehen, dar.

Demnach ergeben sich im klinischen Alltag im Rahmen von BSC, laut Methodik „Kostenspanne“, folgende Gesamtkosten:

(a) Kosten BSC (ohne Anti-Tumorthérapien) = 0 € bis ca. 66.600 €

(b) Kosten Anti-Tumorthérapien = 0 € bis 108.976,01 €

(a)+(b) Kosten BSC mit Anti-Tumorthérapien = 0 € bis 175.576,01 €

Es sei darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Regorafenib bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt wird und die Patienten in der CORRECT-Studie im Durchschnitt 2,8 Monate (3 Behandlungszyklen⁶) Regorafenib erhielten. Mit dieser durchschnittlichen Behandlungsdauer wurde in der CORRECT-Studie eine statistisch signifikante Überlebensverlängerung von 1,4 Monaten erreicht (siehe Modul 4). In Relation zur durchschnittlichen Dauer der Behandlung von 2,8 Monaten, entspricht diese Überlebensverlängerung 50% der Behandlungsdauer. Für die aus der CORRECT-Studie entnommene durchschnittliche Behandlungsdauer von zwischen zwei und drei Zyklen mit Regorafenib ergeben sich pro Patient tatsächliche Behandlungskosten zwischen 6.060,64 € und 9.090,96 €.

Pro Monat Gesamtüberleben (OS, engl. *Overall Survival*) ergeben sich bei Regorafenib Kosten in Höhe von ca. 4.329,03 €⁷. Vergleicht man diese durch Regorafenib entstehenden Kosten pro Monat Überlebenszeitgewinn mit den Substanzen die beim mKRK zur Anwendung kommen, kann geschlussfolgert werden, dass der Einsatz von Regorafenib beim mKRK eine besonders kosteneffektive Therapie für die GKV darstellt (s. Abbildung 10).

⁶ Die durchschnittliche Dauer der Behandlung aus der CORRECT-Studie beträgt 2,8 Monate (84 Tage), was drei Behandlungszyklen von 28 Tagen entspricht.

⁷ Adjustiert nach Kontrollarm der Zulassungstudien [Kosten (Monat OS) = Δ Behandlungskosten Interventions- und Kontrollarm / ΔOS]

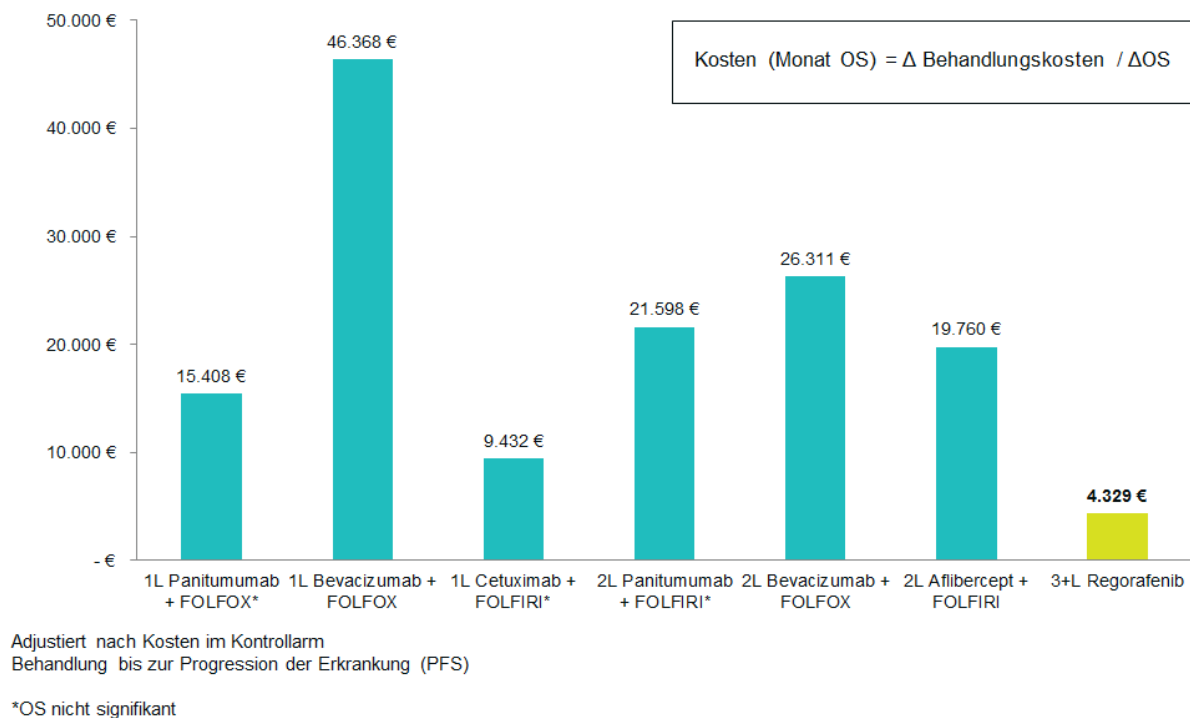


Abbildung 10: Kosten pro zusätzlichen Monat OS für zugelassene Anti-Tumorthapien im mKRR (AVP abzgl. gesetzlicher Rabatte)

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Versorgungsanteile zu Regorafenib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dargestellt. Eine Prognose der Versorgungsanteile von Regorafenib innerhalb des dargelegten Anwendungsgebietes ist allein aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 geschilderten Unschärfen hinsichtlich der Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des mKRR äußerst schwierig; die folgenden Angaben sind daher mit Vorbehalt zu betrachten.

BSC wurde im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß AM-NutzenV § 8 Absatz 1 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Eine Therapie mit BSC innerhalb des

Anwendungsgebietes beinhaltet verschiedene medikamentöse Therapien sowie eine enterale Ernährung (wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben). Diese therapeutischen Maßnahmen werden individuell verordnet und angepasst. Daher können für BSC die Versorgungssituation, der Anteil an Patienten mit Kontraindikationen sowie der Anteil der Therapieabbrüche nicht abgeschätzt werden.

Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

Die Zielpopulation von Regorafenib umfasst Patienten mit mKRK, d. h. im UICC-Stadium IV, die alle evidenzbasierten etablierten Therapieoptionen durchlaufen haben bzw. für diese nicht infrage kommen. Somit kann potentiell das gesamte Kollektiv von Patienten im Anwendungsgebiet mit Regorafenib behandelt werden. Wie in Tabelle 3-12 angegeben, ist momentan von einer Gesamtzahl von 9.087 GKV-Patienten mit mKRK im durch die Indikation festgelegten Anwendungsgebiet von Regorafenib in Deutschland auszugehen, da auch langfristig keine signifikante Änderung der Prävalenz zu erwarten ist (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bisher sind noch keine Wirkstoffe für die Indikation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit 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-EGFR-Therapie), in Deutschland zugelassen, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen konnten. Umfassend vorbehandelte Patienten des UICC-Stadiums IV galten bisher als „austherapiert“ und konnten nur noch palliativ unterstützend behandelt werden. Für Patienten in diesen Erkrankungsstadien wird laut der ESMO- und NCCN-Leitlinien Regorafenib als Therapie der Wahl empfohlen (72, 73). In der NCCN-Leitlinie wird, im Falle einer zweiten oder dritten Progression der Erkrankung nach Behandlung mit anderen Therapien, BSC neben Regorafenib empfohlen (72).

In der CORRECT-Studie wurde nachgewiesen, dass Regorafenib in der Verlängerung der Überlebenszeit einer Therapie mit BSC statistisch signifikant überlegen ist (siehe Modul 4). Diese Verlängerung der Überlebenszeit wurde vorab mit Zulassungsbehörden als klinisch relevant definiert. Regorafenib stellt somit die einzige Therapieoption dar, die nach den aktuellen Leitlinien empfohlen wird und nachweislich die Überlebenszeit dieser Patientengruppe verlängert.

In Deutschland wird derzeit eine nicht-interventionelle Studie, die auch den Status einer *Post-Approval Safety Study* (PASS) hat, durchgeführt (**RECORA- Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy** - NCT01959269) (74). In diese Studie werden 500 Patienten eingeschlossen, die aus dem Versorgungsalltag der teilnehmenden Zentren, vornehmlich niedergelassener Onkologen, stammen. Die primäre Zielvariable der Studie ist, das Gesamtüberleben unter derzeitigen Praxisbedingungen zu erheben. Mit Stand 15.07.2015 wurden 330 der geplanten 500 Patienten in die RECORA-Studie eingeschlossen. In Bezug auf den Versorgungsanteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 beträgt der Anteil zum Stichtag 19,3% (ECOG PS 2: 17,8%, ECOG PS 3: 1,5%).

Auch wurde ein ECOG PS ≥ 2 in der Zulassungsstudie CORRECT während des Behandlungszeitraums mit Regorafenib bei 11,4% der Patienten festgestellt. Die mediane Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie Dosismodifikations- und Dosisreduktionsraten waren mit den Placebo-Patienten mit ECOG PS ≥ 2 vergleichbar (8,3%). Die Mehrheit der Patienten mit ECOG PS ≥ 2 beendete die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression (5).

Für das Jahr 2016 wird ein Versorgungsanteil an der in diesem Dossier ermittelten Zielpopulation von etwa 39% erwartet. Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil über die kommenden Jahre aufgrund der Zulassung neuer Therapien im Indikationsgebiet mKRK und somit die entstehenden Kosten für die GKV leicht rückläufig sind.

Kontraindikationen, Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

In der Fachinformation von Stivarga® (Regorafenib) sind folgende Kontraindikationen vermerkt:

- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C),
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telithromycin und Voriconazol),
- gleichzeitige Gabe starker UGT1A9-Inhibitoren (z. B. Mefenaminsäure, Diflunisal und Nifluminsäure),
- gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut),
- Schwangerschaft (außer bei eindeutiger Erforderlichkeit und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für das ungeborene Kind).

Bei der Ableitung der Patientenzahl, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patienten aufgrund dieser Kontraindikationen für die Therapie mit Stivarga® in der alltäglichen Versorgung in Frage kommen. Auch den möglichen persönlichen Präferenzen der Patienten wird keine Rechnung getragen.

Da keine epidemiologischen Daten zu Kontraindikationen - unter anderem zu Komedikationen und den Präferenzen der Patienten - vorliegen, können die Auswirkungen auf die Versorgungsanteile nicht quantifiziert werden.

Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen

Der Anteil der Patienten unter Behandlung mit Regorafenib, der die Therapie während der Studienlaufzeit abgebrochen hat, wurde im Folgenden der CORRECT-Studie, als die dem Europäischen Label entsprechende maßgebliche Patientenpopulation, entnommen. (Für die in diesem Nutzendossier ebenfalls zur Herleitung des Zusatznutzens verwendete, dem CORRECT-Label entsprechende, Teilpopulation der Studie CONCUR wurden keine detaillierten Daten zu den Gründen für Therapieabbrüche entsprechend der für 3.3.6 geforderten Angaben extrahiert.)

Von insgesamt 505 (100%) Patienten, die gemäß Randomisierung dem Studienarm „Regorafenib + BSC“ zugeordnet worden waren, haben 5 (1,0%) Patienten das Medikament niemals eingenommen. Der Grund hierfür waren unerwünschte Ereignisse (UE) in Verbindung mit einer Progression der klinischen Erkrankung (2 Patienten), nicht mit einer Progression der klinischen Erkrankung assoziierte UE (1 Patient), Rücknahme der Einwilligung (1 Patient) und *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) > 1 im Anschluss an die Randomisierung (1 Patient).

448 (88,7%) Patienten brachen die Behandlung im weiteren Verlauf ab. Die Gründe hierfür waren:

- Radiologisch nachgewiesene Progression der Erkrankung (315 Patienten bzw. 62,4%),
- UE aufgrund einer Progression der klinischen Erkrankung (43 Patienten bzw. 8,5%),
- UE, das nicht mit einer Progression der Erkrankung assoziiert war (42 Patienten bzw. 8,3%),
- klinisch nachgewiesenen Progression der Erkrankung (20 Patienten bzw. 4,0%),
- Rücknahme der Einwilligung (16 Patienten bzw. 3,2%),
- Tod (7 Patienten bzw. 1,4%),
- Verletzung des Protokolls (2 Patienten bzw. 0,4%),
- ärztliche Entscheidung (2 Patienten bzw. 0,4%),
- Progression der Erkrankung (1 Patient bzw. 0,2%).

Ferner brachen 97 (19,4%) Patienten die Studie während der *Follow-up*-Periode zur Untersuchung der Sicherheit aus folgenden Gründen frühzeitig ab:

- Tod (41 Patienten bzw. 8,2%),
- *Lost to follow-up* (20 Patienten bzw. 4,0%),
- Rücknahme der Einwilligung (8 Patienten bzw. 1,6%),
- UE (7 Patienten bzw. 1,4%),
- technische Probleme (7 Patienten bzw. 1,4%),
- Progression der Erkrankung (4 Patienten bzw. 0,8%),
- ärztliche Entscheidung (1 Patient bzw. 0,2%),
- anderer Grund (9 Patienten bzw. 1,8%).

194 (38,4%) Patienten brachen die Studie während der *Follow-up*-Periode zur Untersuchung der Überlebenszeit frühzeitig ab. Die Gründe hierfür waren:

- Tod (193 Patienten bzw. 38,2%),
- Rücknahme der Einwilligung (1 Patient bzw. 0,2%).

Versorgung im ambulanten und stationären Bereich

In der Fachinformation zu Stivarga® (Regorafenib) werden keine Angaben zur Versorgung im ambulanten oder stationären Bereich gemacht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Regorafenib überwiegend ambulant eingesetzt wird, da es sich hierbei um Tabletten handelt, die drei Wochen lang einmal täglich eingenommen werden und keine stationäre Aufnahme erforderlich machen.

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 2016 erwarteten Versorgungsanteils von ca. 39% (3.548 Patienten) reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen GKV-relevanten Jahrestherapiekosten für 2016 auf ca. 139.610.145 €. Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil über die kommenden Jahre aufgrund der Zulassung neuer Therapien im Indikationsgebiet mKRK und somit die entstehenden Kosten für die GKV leicht rückläufig sein werden.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Regorafenib bei einer Progression der Erkrankung und / oder Unverträglichkeit eingestellt wird und die Patienten in der CORRECT-Studie im Durchschnitt 2,8 Monate (drei Behandlungszyklen⁸) Regorafenib erhielten. Mit dieser durchschnittlichen Behandlungsdauer wurde in der CORRECT-Studie eine statistisch signifikante Überlebensverlängerung von 1,4 Monaten erreicht (siehe Modul 4). In Relation zur durchschnittlichen Dauer der Behandlung von 2,8 Monaten, entspricht diese Überlebensverlängerung 50% der Behandlungsdauer. Für die aus der CORRECT-Studie entnommene durchschnittliche Behandlungsdauer von drei Zyklen mit Regorafenib + BSC ergeben sich für den Versorgungsanteil in 2016 (39% der Zielpopulation) Kosten zwischen ca. 11.890.594 € und 91.424.889 €. Da die möglicherweise leicht rückläufige Tendenz des Marktanteils von Regorafenib nicht quantifizierbar ist, können die in den kommenden Jahren entstehenden Kosten für die GKV nicht berechnet werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

⁸ Die durchschnittliche Dauer der Behandlung aus der CORRECT-Studie beträgt 2,8 Monate (84 Tage), was drei Behandlungszyklen von 28 Tagen entspricht.

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Rahmen von BSC spielen medikamentöse Therapien eine zentrale Rolle. Da die Ergebnisse der Expertenbefragung zur Ermittlung der im Rahmen von BSC relevanten Wirkstoffklassen und Häufigkeiten der Verschreibung zeigten, dass die enterale Ernährung innerhalb von BSC eine wesentliche Rolle spielt, wurden die Kosten der enteralen Ernährung für die Jahrestherapiekosten ebenso berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung wird in den folgenden Abschnitten sowohl für die medikamentösen Therapieformen als auch für die enterale Ernährung dargestellt.

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der Medikamente im Rahmen von BSC

Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Behandlungsdauer, der Anteil der Patienten unter Behandlung und die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe wurden mittels einer Expertenbefragung erhoben ((4)).

Jahrestherapiekosten

Für die Quantifizierung der Jahrestherapiekosten von BSC im Rahmen der mKRR-Therapie wurden folgende Informationsquellen verwendet:

Für die aus den Expertenbefragungen ermittelten und im Rahmen von BSC verschriebenen Wirkstoffe wurden die zugehörigen siebenstelligen ATC-Codes mithilfe der Gelben Liste ermittelt. Um den am häufigsten verschriebenen Wirkstoff aus den jeweiligen Wirkstoffklassen zu identifizieren, wurden die Experten befragt.

Das Präparat mit den niedrigsten Tagestherapiekosten wurde als das Leitpräparat des entsprechenden Wirkstoffs definiert. Zur Ermittlung der Tagestherapiekosten der jeweiligen Präparate wurde das Arzneimittelinformationssystem des PharmNet.Bund und die Fachinformationen aus dem Fachinfo-Service über die ROTE LISTE® herangezogen (26, 75). Die Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge und Darreichungsformen der einzelnen

Präparate wurden der Lauer-Taxe-Datenbank (online Version) entnommen (68). Die Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC erfolgte unter Berücksichtigung der Apothekenverkaufspreise, der Festbeträge und der jeweils geltenden gesetzlichen Rabatte der Leitpräparate aus der Lauer-Taxe-Datenbank (68).

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der enteralen Ernährung im Rahmen von BSC

Zur Ermittlung der Kosten der enteralen Ernährung verschiedener Hersteller wurde eine Handrecherche auf der Preisvergleichswebseite www.medizinfuchs.de im Internet durchgeführt. Das Produkt mit den niedrigsten Tagestherapiekosten wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der enteralen Ernährung verwendet.

Die Informationsbeschaffung für die Quantifizierung der Kosten von BSC im Rahmen der Therapie des mKRK wird in der folgenden Tabelle 3-33 veranschaulicht.

Tabelle 3-33: Verwendete Informationsquellen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC

Quelle	Erhaltene Information
Gelbe Liste (76)	Name der Wirkstoffe / ATC-Codes
Fachinfo-Service über ROTE LISTE® (75)	Fachinformationen
PharmNet.Bund – Arzneimittel-Informationssystem (26)	Fachinformationen
Lauer-Taxe-Datenbank	Packungsgröße, Abgabeform, Apothekenverkaufspreise, Festbeträge, gesetzliche Rabatte
Handrecherche	Apothekenverkaufspreise der enteralen Ernährung

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Auftrag: A13-37, Version: 1.0, Stand: 19.12.2013. 2013.

3. European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). 2009. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
4. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Expertenbefragung zu eingesetzten Best Supportive Care-Maßnahmen beim metastasierten Kolorektalkarzinom. 2012. p. 24.
5. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Stivarga® 40 mg Filmtabletten, Stand der Information: 05/2015. 2015.
6. Dermapharm AG. Fachinformation: Ampho-Moronal®, Stand der Information: 05/2014. 2014.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Pantoprazol-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung, Stand der Information: 06/2013. 2013.
8. Takeda GmbH. Fachinformation: Pantozol® i.v. 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 10/2014. 2014.
9. ratiopharm GmbH. Fachinformation: BS-ratiopharm® 20 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 02/2014. 2014.
10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: Buscopan® Ampullen 20 mg/1 ml, Injektionslösung; Buscopan® Injektionsflasche 200 mg/10 ml, Injektionslösung, Stand der Information: 12/2011. 2011.
11. GRY-Pharma GmbH. Fachinformation: Ondansetron-GRY 4 mg Filmtabletten; Ondansetron-GRY 8 mg Filmtabletten, Stand der Information: 04/2006. 2006.
12. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation: Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 09/2007. 2007.
13. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation: Zofran® 4 mg Filmtabletten; Zofran® 8 mg Filmtabletten; Zofran® 4 mg Zydis® Lingual; Zofran® 8 mg Zydis® Lingual; Zofran® Lösung; Zofran® i.v. 4 mg; Zofran® i.v. 8 mg, Stand der Information: 12/2014. 2014.
14. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten, Stand der Information: 02/2015. 2015.
15. Norgine B.V. Fachinformation: MOVICOL® V, Stand der Information: 05/2013. 2013.
16. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation: IMODIUM®, 2 mg Hartkapseln; IMODIUM® LINGUAL, 2 mg Plättchen (Lyophilisat zum Einnehmen); IMODIUM® N, 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Stand der Information: 02/2012. 2012.
17. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation: Lop-Dia®, Stand der Information: 01/2009. 2009.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation: Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg Fertigspritze, Stand der Information: 05/2014. 2014.
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation: Clexane® 20 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis; Clexane® 40 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis, Stand der Information: 05/2014. 2014.
20. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten, Stand der Information: 10/2013. 2013.

21. PHARMACIA GmbH. Fachinformation: CYKLOKAPRON®-INJEKTIONSLösUNG 500 mg/5 ml; CYKLOKAPRON®-INJEKTIONSLösUNG 1000 mg/10 ml, Stand der Information: 04/2015. 2015.
22. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. Fachinformation: Abseamed® Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand der Information: 07/2013. 2013.
23. Roche Pharma AG. Fachinformation: NeoRecormon® Multidose 50.000 I.E. Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (5.000 I.E./ml), Stand der Information: 03/2011. 2011.
24. TEVA GmbH. Fachinformation: Biopoin® Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand der Information: 08/2014. 2014.
25. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation: SILAPO® Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand der Information: 05/2011. 2011.
26. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information [DIMDI], GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK [WiDO]. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
27. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Ciprofloxacin-ratiopharm® 100/250/500/750 mg Filmtabletten, Stand der Information: 03/2014. 2014.
28. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation: Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml / 200 mg/100 ml / 400 mg/200 ml Infusionslösung, Stand der Information: 09/2012. 2012.
29. Bayer Vital GmbH. Fachinformation: Ciprobay® Saft 5%, Stand der Information: 09/2013. 2013.
30. Bayer Vital GmbH. Fachinformation: Ciprobay® Saft 10%, Stand der Information: 09/2013. 2013.
31. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Voltaren® Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten, Stand der Information: 12/2014. 2014.
32. Novartis Consumer Health GmbH. Fachinformation: Voltaren® Emulgel®, Stand der Information: 02/2012. 2012.
33. Almirall S.A. Fachinformation: Solaraze® 3% Gel, Stand der Information: 01/2012. 2012.
34. Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH. Fachinformation: Diclo KD® 75 akut, Stand der Information: 10/2013. 2013.
35. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Diclofenac-ratiopharm®, Stand der Information: 11/2013. 2013.
36. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne, Stand der Information: 12/2013. 2013.
37. PHARMACIA GmbH. Fachinformation: Arthotec® forte, Stand der Information: 05/2014. 2014.
38. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Diclofenac-ratiopharm® 50 mg Disperstabletten, Stand der Information: 11/2013. 2013.

39. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation: Diclo-CT 50 mg Trinktabletten, Stand der Information: 11/2013. 2013.
40. Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH. Fachinformation: Ibu KD® 800 mg, Stand der Information: 01/2010. 2010.
41. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation: Imbun® Zäpfchen, Stand der Information: 01/2012. 2012.
42. Winthrop Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Ibuflam® 4 %, Stand der Information: 09/2012. 2012.
43. DOLORGIET GmbH & Co. KG. Fachinformation: Dolgit® 200/400, Stand der Information: 02/2014. 2014.
44. RIEMSER Arzneimittel AG. Fachinformation: PAINBREAK®, 20 mg, Brausetabletten, Stand der Information: 05/2009. 2009.
45. Mundipharma GmbH. Fachinformation: Sevredol® 10 mg/20 mg, Stand der Information: 11/2013. 2013.
46. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation: Capros® akut 5/10/20/30 mg Kapseln, Stand der Information: 04/2014. 2014.
47. Grünenthal GmbH. Fachinformation: M-long® 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg Hartkapseln, retardiert, Stand der Information: 11/2014. 2014.
48. TEVA GmbH. Fachinformation: Morphinsulfat-GRY® Injektionslösung/Infusionslösung, Stand der Information: 09/2014. 2014.
49. Archimedes Pharma Germany GmbH. Fachinformation: Oramorph® EDB Lösung zum Einnehmen, Stand der Information: 05/2008. 2008.
50. Mundipharma GmbH. Fachinformation: MST® 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat, Stand der Information: 02/2015. 2015.
51. Mundipharma GmbH. Fachinformation: MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma®, Stand der Information: 10/2013. 2013.
52. Mundipharma GmbH. Fachinformation: MSR 10/20/30 mg Mundipharma®, Stand der Information: 09/2011. 2011.
53. Merck Serono GmbH. Fachinformation: Morphin Merck Tropfen 0,5 %/2 %, Stand der Information: 02/2010. 2010.
54. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation: Novalgin®, Stand der Information: 01/2011. 2011.
55. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten, Stand der Information: 08/2014. 2014.
56. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Tavor® pro injectione 2 mg, Stand der Information: 12/2013. 2013.
57. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Tavor® 1,0/2,5 mg Expidet, Stand der Information: 11/2014. 2014.
58. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Tavor®, Stand der Information: 11/2014. 2014.

59. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung, Stand der Information: 04/2015. 2015.
60. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation: Haldol-Janssen® Tropfen zum Einnehmen, 2 mg/ml Lösung, Stand der Information: 09/2013. 2013.
61. Bayer Vital GmbH. Fachinformation: Saroten® Tabs 50 mg, Stand der Information: 09/2014. 2014.
62. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Amitriptylin-neuraxpharm 25/50/75 mg retard Hartkapseln, retardiert, Stand der Information: 03/2011. 2011.
63. Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation: Syneudon® 50 mg, Stand der Information: 09/2013. 2013.
64. Novartis Consumer Health GmbH. Fachinformation: Fenistil® Injektionslösung, Stand der Information: 07/2010. 2010.
65. Statistisches Bundesamt [DESTATIS]. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2009; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
66. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation: Imbun® 500 mg Filmtabletten, Stand der Information: 12/2014. 2014.
67. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung. 2013; Available from: http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp.
68. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® LAUER-Steuer [database on the Internet]. 2015 [05.08.2015]; Available from: <http://www.lauer-fischer.de>.
69. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fresubin® original DRINK. 2013 Contract No.: Juli 2013.
70. Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV]. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 2. Quartal 2015. 2015 [05.08.2015]; Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2015.pdf.
71. Knopf K, Iqbal S, Thompson S, Malangone E, Gorritz M, Stern L, et al. Survival Outcomes in US Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): a Retrospective Database Analysis. ASCO 2013 Gastrointestinal Cancer Symposium; San Francisco, USA 2013.
72. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer. 2013; Available from: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
73. 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. Ann Oncol. 2012;23(10):2479-516. Epub 2012/09/27.

74. Bayer. RECORA-Studie - NCT01959269: Investigating the Use of Regorafenib (Stivarga[®]) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) After Failure of Standard Therapy (RECORA). 2015 [24.09.2015]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959269?term=NCT01959269&rank=1>.
75. Rote Liste[®] Service GmbH. ROTE LISTE[®]-Online. 2015 [August 2015]; Available from: <http://www.rote-liste.de/>.
76. Medizinische Medien Informations GmbH. Gelbe Liste Pharmindex. 2013; Available from: <http://www.gelbe-liste.de/home>.

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.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind im Folgenden der Fachinformation von Stivarga® entnommen (1):

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen

Stivarga® sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Anforderungen an die Infrastruktur

Aufbewahrung: Stivarga® ist in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche ist fest verschlossen zu halten und das Trockenmittel in der Flasche aufzubewahren. Nach Anbruch der Flasche ist Stivarga® sieben Wochen lang haltbar. Danach muss Stivarga® entsorgt werden. Die Anwendung des Bestandteils Regorafenib kann eine Gefahr für Oberflächengewässer und Sedimente darstellen. Daher darf Stivarga® nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis Regorafenib ist 160 mg (4 Tabletten zu je 40 mg), die drei Wochen lang einmal täglich eingenommen wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Diese 4-wöchige Periode entspricht einem Therapiezyklus.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient sie am selben Tag einnehmen, sobald er dies bemerkt. Der Patient sollte nicht zwei Dosen am selben Tag einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen. Falls es nach der Einnahme von Regorafenib zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzlichen Tabletten einnehmen.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus (*performance status* (PS)) von 2 oder höher waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für Patienten mit $PS \geq 2$ liegen nur begrenzte Daten vor.

Dosierungsanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können ein Aussetzen und / oder eine Verringerung der Dosis erforderlich sein. Dosisänderungen sind in Schritten von jeweils 40 mg (eine Tablette) vorzunehmen. Die niedrigste empfohlene Tagesdosis beträgt 80 mg. Die maximale Tagesdosis beträgt 160 mg.

Für empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen im Fall einer Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR) / eines palmar-plantaren Erythrodysästhesiesyndroms siehe Tabelle 3-34.

Tabelle 3-34: Empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen bei Hand-Fuß-Hautreaktion (1)

Grad der Hauttoxizität	Auftreten	Empfohlene Dosisänderung und Maßnahmen
Grad 1	Alle	Höhe der Dosis beibehalten und umgehend unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Linderung einleiten.
Grad 2	Erstes Auftreten	Verringerung der Dosis um 40 mg (eine Tablette) und umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Tritt trotz der Dosisverringerung keine Verbesserung ein, ist die Therapie für mindestens 7 Tage auszusetzen, bis die Toxizität Grad 0 - 1 erreicht. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine erneute Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Keine Verbesserung innerhalb von 7 Tagen oder zweites Auftreten	Therapie aussetzen, bis die Toxizität Grad 0 - 1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine erneute Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Drittes Auftreten	Therapie aussetzen, bis die Toxizität Grad 0 - 1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine Dosiserhöhung erfolgen darf.

Grad der Hauttoxizität	Auftreten	Empfohlene Dosisänderung und Maßnahmen
	Viertes Auftreten	Behandlung mit Stivarga® endgültig abbrechen.
Grad 3	Erstes Auftreten	Umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Therapie für mindestens 7 Tage aussetzen, bis die Toxizität Grad 0 - 1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Zweites Auftreten	Umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Therapie für mindestens 7 Tage aussetzen, bis die Toxizität Grad 0 - 1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern.
	Drittes Auftreten	Behandlung mit Stivarga® endgültig abbrechen.

Für empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall einer Verschlechterung der Leberfunktionswerte, von der angenommen wird, dass sie auf die Stivarga®-Behandlung zurückzuführen ist, siehe Tabelle 3-35 (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-35: Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall arzneimittelbedingter Abweichungen der Leberfunktionswerte (1)

Beobachteter Anstieg von ALT und / oder AST	Auftreten	Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderung
≤ 5-fache obere Normgrenze (ONG) (maximal Grad 2)	Jegliches Auftreten	Fortsetzung der Stivarga®-Behandlung. Wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion, bis Transaminasen auf < 3-fache ONG (Grad 1) oder den Ausgangswert zurückgehen.
> 5-fache ONG bis ≤ 20-fache ONG (Grad 3)	Erstes Auftreten	Aussetzen der Stivarga®-Behandlung. Wöchentliche Kontrolle der Transaminasen, bis sie auf < 3-fache ONG oder den Ausgangswert zurückgehen.

Beobachteter Anstieg von ALT und / oder AST	Auftreten	Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderung
		Wiederaufnahme: Wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer Hepatotoxizität überwiegt, sollte die Behandlung mit Stivarga® wieder aufgenommen, die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringert und die Leberfunktion mindestens 4 Wochen lang wöchentlich kontrolliert werden.
	Erneutes Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga® endgültig abbrechen.
> 20-fache ONG (Grad 4)	Jegliches Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga® endgültig abbrechen.
> 3-fache ONG (Grad 2 oder höher) mit gleichzeitigem Bilirubinwert von > 2-fachen ONG	Jegliches Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga® endgültig abbrechen. Wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion, bis sich diese verbessert oder auf den Ausgangswert zurückgeht. <u>Ausnahme:</u> Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasen kommt, sollten gemäß den Empfehlungen behandelt werden, die oben zum jeweils beobachteten Anstieg von ALT und / oder AST beschrieben werden.

Art der Anwendung

Stivarga® ist zum Einnehmen.

Stivarga® soll jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser nach einer leichten Mahlzeit (weniger als 30% Fett) geschluckt werden. Eine leichte (fettarme) Mahlzeit besteht z. B. aus 1 Portion Cerealien (etwa 30 g), 1 Glas Magermilch, 1 Scheibe Toast mit Marmelade, 1 Glas Apfelsaft und 1 Tasse Kaffee oder Tee (520 Kalorien, 2 g Fett) (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Auswirkungen auf die Leber

Abweichende Leberwerte (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin) wurden häufig bei mit Stivarga® behandelten Patienten beobachtet. Starke Veränderungen der Leberfunktionswerte (Grad 3 bis 4) und Leberfunktionsstörungen mit klinischer Symptomatik (einschließlich tödlicher Ausgänge) wurden bei einer kleinen

Anzahl von Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien wurde bei der Behandlung mit Stivarga® eine höhere Inzidenz starker Veränderungen der Leberfunktionswerte und von Leberfunktionsstörungen bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, die Leberwerte (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Stivarga® zu bestimmen und diese während der ersten zwei Behandlungsmonate engmaschig zu überwachen (mindestens alle zwei Wochen). Danach sollte eine regelmäßige Kontrolle mindestens einmal im Monat und wenn klinisch angezeigt erfolgen.

Regorafenib ist ein Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann eine leichte, indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie auftreten.

Bei Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberwerte beobachtet wurde, von der angenommen wird, dass sie auf die Behandlung mit Stivarga® zurückzuführen ist (z. B. wenn keine alternative Ursache wie eine posthepatische Cholestase oder ein Fortschreiten der Erkrankung ersichtlich ist), sollten die Empfehlungen zur Dosisänderung und Überwachung in Tabelle 3-35 befolgt werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Regorafenib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Stivarga® bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen und die Bioverfügbarkeit bei diesen Patienten erhöht sein könnte.

Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren

Bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren wurde eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival* PFS) beobachtet und ein numerisch geringerer Effekt für das Gesamtüberleben (*overall survival* OS) nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Im Hinblick auf die mit der Behandlung verbundene wesentliche Toxizität, wird Ärzten empfohlen, vor der Verschreibung von Regorafenib bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren sorgfältig Nutzen und Risiken abzuwägen.

Hämorrhagie

Stivarga® war mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse assoziiert, von denen einige zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Blutbild und Gerinnungsparameter sollten bei Patienten mit Merkmalen, die eine Blutung begünstigen, sowie bei solchen, die mit Antikoagulanzen (z. B. Warfarin oder Phenprocoumon) oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden, kontrolliert werden. Im Falle einer schweren Blutung, die eine umgehende medizinische Behandlung erfordert, sollte ein endgültiges Absetzen von Stivarga® in Erwägung gezogen werden.

Kardiale Ischämie und Infarkt

Stivarga® war mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardischämien und Infarkten assoziiert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit instabiler Angina pectoris oder erstmalig aufgetretener Angina pectoris (in den letzten drei Monaten vor Beginn der Stivarga®-Therapie), kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (in den letzten sechs Monaten vor Beginn der Stivarga®-Therapie) sowie Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse 2 oder höher waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Anamnese sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Treten bei Patienten Symptome einer kardialen Ischämie und / oder eines Infarktes auf, wird bis zu deren Abklingen ein Aussetzen von Stivarga® empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga® wieder aufzunehmen, sollte auf der sorgfältigen Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Stivarga® sollte endgültig abgesetzt werden, wenn die Beschwerden nicht abklingen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

PRES wurde in Verbindung mit einer Stivarga®-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Anzeichen und Symptome eines PRES sind unter anderem Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter mentaler Status, Sehstörungen oder kortikale Blindheit, mit oder ohne einhergehende Hypertonie. Eine PRES-Diagnose muss durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns bestätigt werden. Tritt PRES bei Patienten auf, werden das Absetzen von Stivarga® zusammen mit einer Behandlung der Hypertonie und die unterstützende medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen.

Darmperforation und -fistel

Bei mit Stivarga® behandelten Patienten wurden Darmperforationen (einschließlich tödlicher Ausgänge) und -fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Ereignisse stellen bekanntermaßen auch häufig krankheitsbedingte Komplikationen bei Patienten mit intraabdominalen Malignomen dar. Das Absetzen von Stivarga® wird bei Patienten empfohlen, bei denen eine Darmperforation oder -fistel auftritt.

Arterielle Hypertonie

Stivarga® wurde mit einer erhöhten Inzidenz arterieller Hypertonie in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Stivarga® kontrolliert werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck zu überwachen und eine Hypertonie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln. In Fällen einer schweren oder anhaltenden Hypertonie trotz angemessener medizinischer Behandlung hat der Arzt zu entscheiden, ob die Therapie vorübergehend ausgesetzt und / oder die Dosis verringert werden sollte (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Im Falle einer hypertensiven Krise sollte Stivarga® abgesetzt werden.

Wundheilungsstörungen

Da Arzneimittel mit antiangiogenen Eigenschaften die Wundheilung unterdrücken oder beeinträchtigen können, wird bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga® als vorbeugende Maßnahme empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga® nach einem größeren chirurgischen Eingriff fortzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

Dermatologische Toxizität

Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR) bzw. palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und Exantheme stellen die am häufigsten beobachteten dermatologischen Nebenwirkungen mit Stivarga® dar (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien wurde bei der Behandlung mit Stivarga eine höhere Inzidenz einer HFHR bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Maßnahmen zur Vorbeugung von HFHR sind unter anderem die Überprüfung auf Schwielen und die Verwendung von Schuheinlagen und Handschuhen, um eine Druckbelastung auf Fußsohlen und Handflächen zu vermeiden. Die Behandlung von HFHR kann die Anwendung keratolytischer Cremes (z. B. Harnstoff-, Salicylsäure- oder Alpha-Hydroxycarbonsäure-haltige Cremes, die sparsam auf die betroffenen Flächen aufgetragen werden) und (großzügig aufgetragener) Feuchtigkeitscremes zur Linderung der Symptome umfassen. Eine Verringerung der Dosis und / oder ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga® oder, in schweren oder anhaltenden Fällen, ein endgültiges Absetzen von Stivarga® sollte in Erwägung gezogen werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abweichungen biochemischer und metabolischer Laborwerte

Stivarga® war mit einer erhöhten Inzidenz abweichender Elektrolytwerte (einschließlich Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie) und abweichender Stoffwechselwerte (einschließlich Erhöhungen von Thyreoidea Stimulierendem Hormon (TSH), Lipase und Amylase) assoziiert. Im Allgemeinen sind die Abweichungen nur leicht bis mäßig. Sie sind nicht mit klinischen Symptomen verbunden und erfordern normalerweise weder eine Unterbrechung noch eine Verringerung der Dosis. Es wird empfohlen, die biochemischen und metabolischen Parameter während der Behandlung mit Stivarga® zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis einzuleiten. Eine Unterbrechung oder eine Verringerung der Dosis oder ein endgültiges Absetzen von Stivarga® sollten im Falle einer anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichung in Betracht gezogen werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) Natrium. Wenn der Patient eine natriumarme Diät einhalten muss, sollte dies berücksichtigt werden. Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 1,68 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln***CYP3A4- und UGT1A9-Inhibitoren / CYP3A4-Induzierer***

In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib durch Cytochrom CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase UGT1A9 metabolisiert wird.

Die Anwendung von Ketoconazol (400 mg für 18 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Regorafenib (160 mg an Tag 5) führte zu einem Anstieg der mittleren Bioverfügbarkeit (AUC, engl. *Area Under the Curve*) von Regorafenib von etwa 33% und einer Verringerung der mittleren Bioverfügbarkeit der aktiven Metaboliten M-2 (N-Oxid) und M-5 (N-Oxid und N-Desmethyl) von etwa 90%. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telithromycin und Voriconazol) zu vermeiden, da ihr Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten im *Steady State* nicht untersucht wurde.

Die gleichzeitige Gabe starker UGT1A9-Inhibitoren (z. B. Mefenaminsäure, Diflunisal und Nifluminsäure) während der Behandlung mit Regorafenib ist zu vermeiden, da deren Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten im *Steady State* nicht untersucht wurde.

Die Anwendung von Rifampicin (600 mg für 9 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, mit einer Einzeldosis Regorafenib (160 mg an Tag 7) führte zu einer Verringerung der AUC von Regorafenib von etwa 50%, einem 3- bis 4-fachen Anstieg der mittleren Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten M-5 und keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten M-2. Andere starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) können die Metabolisierung von Regorafenib ebenfalls erhöhen. Starke CYP3A4-Induktoren sollten vermieden oder es sollte die Wahl eines anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, das über kein oder nur geringes Potenzial zur CYP3A4-Induzierung verfügt.

UGT1A1- und UGT1A9-Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass sowohl Regorafenib als auch sein aktiver Metabolit M-2 die durch UGT1A1 und UGT1A9 vermittelte Glucuronidierung in Konzentrationen hemmen, die *in vivo* im *Steady State* erreicht werden, während M-5 nur UGT1A1 hemmt. Die Anwendung von Regorafenib mit einer 5-tägigen Unterbrechung vor der Anwendung von Irinotecan führte zu einem Anstieg von etwa 44% der AUC von SN-38, einem UGT1A1-Substrat und aktivem Metaboliten von Irinotecan. Ein Anstieg der AUC von Irinotecan von etwa 28% wurde ebenfalls beobachtet. Dies zeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Regorafenib die systemische Bioverfügbarkeit von UGT1A1- und UGT1A9-Substraten erhöhen kann.

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)- und P-Glykoprotein-Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein BCRP- (IC_{50} -Werte von etwa 40-70 Nanomolar) und P-Glykoprotein-Hemmer (IC_{50} -Wert von etwa 2 Mikromolar) in Konzentrationen, die *in-vivo* im *Steady State* erreicht werden, ist. Daher kann die Anwendung von Regorafenib die

Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat) oder P-Glykoprotein-Substraten (z. B. Digoxin) erhöhen.

CYP-Isoform-selektive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein kompetitiver Inhibitor der Cytochrome CYP2C8 (K_i -Wert von 0,6 Mikromolar), CYP2C9 (K_i -Wert von 4,7 Mikromolar) und CYP2B6 (K_i -Wert von 5,2 Mikromolar) bei Konzentrationen ist, die *in vivo* im *Steady State* erreicht werden (maximale Plasmakonzentration von 8,1 Mikromolar). *In vitro* war das Ausmaß der Hemmung gegenüber CYP3A4 (K_i -Wert von 11,1 Mikromolar) und CYP2C19 (K_i -Wert von 16,4 Mikromolar) weniger ausgeprägt.

Eine klinische Substratstudie zur Evaluierung der Wirkung von 160 mg Regorafenib nach einer Dosierungsdauer von 14 Tagen auf die Pharmakokinetik der Prüfsubstrate CYP2C8 (Rosiglitazon) CYP2C9 (S-Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP3A4 (Midazolam) wurde durchgeführt.

Pharmakokinetische Daten zeigen an, dass Regorafenib ohne klinisch relevante Wechselwirkungen gleichzeitig mit Substraten von CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19 angewendet werden kann (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Antibiotika

Das Konzentrations-Zeit-Profil zeigt an, dass Regorafenib und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen können (Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika, die die Darmflora beeinflussen, kann den enterohepatischen Kreislauf von Regorafenib beeinträchtigen und zu einer verringerten Bioverfügbarkeit von Regorafenib führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen.

Gallensalz-komplexbildende Substanzen

Regorafenib, M-2 und M-5 können einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Gallensalz-komplexbildende Substanzen wie Cholestyramin und Cholestagel können mit Regorafenib interagieren, indem sie unlösliche Komplexe bilden. Dies kann die Absorption (oder Reabsorption) beeinflussen und zu einer verringerten Bioverfügbarkeit führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen.

Überdosierung

Die höchste klinisch untersuchte Dosis betrug 220 mg Stivarga® pro Tag. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei dieser Dosis waren dermatologische Ereignisse, Dysphonie, Diarrhoe, Schleimhautentzündung, Mundtrockenheit, verminderter Appetit, Hypertonie und Müdigkeit.

Es gibt kein spezifisches Antidot für den Fall einer Stivarga®-Überdosierung. Besteht der Verdacht einer Überdosierung, sollte die Einnahme von Stivarga® unverzüglich abgesetzt und die bestmögliche Behandlung durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden sowie der Patient bis zur klinischen Stabilisierung unter Beobachtung bleiben.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der folgenden Bestandteile:

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon (K-25), Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja), Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E 171)

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

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) weicht nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ab. In der Fachinformation sind allerdings folgende besondere Anforderungen im Anwendungsgebiet für spezielle Patientenpopulationen beschrieben:

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Regorafenib gesundheitliche Schäden beim ungeborenen Kind verursachen kann.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und bis acht Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Regorafenib bei Schwangeren vor.

Aufgrund seines Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Regorafenib während der Schwangerschaft das ungeborene Kind schädigen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Stivarga® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Regorafenib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Bei Ratten gehen Regorafenib oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass Regorafenib Wachstum und Entwicklung des Säuglings schädigt (Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Das Stillen muss während der Behandlung mit Stivarga® unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Stivarga® auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Regorafenib die Fertilität bei Männern und Frauen beeinträchtigen kann (Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Regorafenib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert.

In klinischen Studien konnten zwischen Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) und solchen mit normaler Leberfunktion keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nur begrenzt Daten vorliegen und da für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) keine Daten vorliegen, kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Die Anwendung von Stivarga® wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe keine Daten vorliegen.

Nierenfunktionsstörung

In klinischen Studien konnten zwischen Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 60 - 89 ml / min / 1,73 m²) und solchen mit normaler Nierenfunktion keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Limitierte pharmakokinetische Daten zeigen keinen Unterschied in der Bioverfügbarkeit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (EGFR 30 - 59 ml / min / 1,73 m²). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (EGFR < 30 ml / min / 1,73 m²) liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

In klinischen Studien konnten zwischen älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jüngeren Patienten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Geschlecht

In klinischen Studien konnten zwischen männlichen und weiblichen Patienten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich (Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ethnische Unterschiede

In klinischen Studien konnten zwischen Patienten verschiedener ethnischer Gruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Bei der Behandlung mit Stivarga wurde eine höhere Inzidenz einer Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR) / eines palmar-plantaren Erythrodysästhesiesyndroms, starker Veränderungen der Leberfunktionswerte und von Leberfunktionsstörungen bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet. Die asiatischen Patienten, die in klinischen Studien mit Stivarga behandelt wurden, kamen hauptsächlich aus Ostasien (~ 90 %). Für die Anwendung von Regorafenib bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe liegen nur begrenzte Daten vor. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet metastasiertes kolorektales Karzinom keinen relevanten Nutzen von Stivarga® bei Kindern und Jugendlichen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

Nicht zutreffend, da keine abweichenden Anforderungen als die oben genannten für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels existieren.

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

Nicht zutreffend, da keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels existieren und die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweicht.

3.4.4 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.

Wie bei jedem Arzneimittel erfordern die identifizierten und potenziellen Risiken von Stivarga® eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen bei jedem einzelnen Patienten. Die Informationen über Stivarga® in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten. Auf diese Weise tragen sie zur Minimierung des Risikos durch die Anwendung von Stivarga® bei.

Es wurden für Stivarga® keine Sicherheitsprobleme erkannt, die über die vorliegenden Informationen in der vorgeschlagenen Fach- und Patienteninformation für medizinisches Fachpersonal und Patienten hinaus zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.

Tabelle 3-36: Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans

Wichtige identifizierte Risiken	- Schwere arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI) - Kardiale ischämische Ereignisse - Hypertonie und hypertensive Krise - Hämorrhagie - Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR) - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) - Darmperforation und -fistel - Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Wichtige potenzielle Risiken	- Wundheilungsstörungen - Interstitielle Lungenerkrankung (ILE) - Vorhofflimmern - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität - Niereninsuffizienz - Phototoxizität - Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)
Fehlende Informationen	- Sicherheit bei schwerer Leberfunktionsstörung - Sicherheit bei Kindern - Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese - Sicherheit bei schwerer Nierenfunktionsstörung - Wechselwirkungen mit Antibiotika - Wechselwirkungen mit BCRP-Substraten - Aktivität bei KRAS-mutierten Tumoren oder anderen durch Biomarker definierte Tumor-Subtypen - Langfristige Sicherheit bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)

Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risiko-minimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI)	Kennzeichnung: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung‘, Unterabschnitt ‚Dosisänderungen‘, Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Kardiale ischämische Ereignisse	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Hypertonie und hypertensive Krise	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Hämorrhagie	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR)	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung‘, Unterabschnitt ‚Dosisänderungen‘, Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Darmperforation und -fistel	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ und Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.8 ‚Nebenwirkungen‘	Entfällt
Wichtige potenzielle Risiken		
Wundheilungsstörungen	Kennzeichnung: SPC Abschnitt 4.4. ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘	Entfällt

Interstitielle Lungenerkrankung (ILE)	Keine	Entfällt
Vorhofflimmern	Keine	Entfällt
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Kennzeichnung: Abschnitt 4.6. ‚Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit‘	Entfällt
Niereninsuffizienz	Keine	Entfällt
Phototoxizität	Keine	Entfällt
Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)	Keine	Entfällt
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei schwerer Leberfunktionsstörung	Kennzeichnung: Abschnitt 4.2 (‚Dosierung und Art der Anwendung‘), 4.4 (‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘) und 5.2 (‚Pharmakokinetische Eigenschaften‘)	Entfällt
Sicherheit bei Kindern	Kennzeichnung: Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung‘	Entfällt
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese	Kennzeichnung: Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘	Entfällt
Sicherheit bei schwerer Nierenfunktionsstörung	Kennzeichnung: Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung‘	Entfällt
Wechselwirkungen mit Antibiotika	Kennzeichnung: Abschnitt 4.5 ‚Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen‘	Entfällt
Wechselwirkungen mit BCRP-Substraten	Kennzeichnung: Abschnitt 4.5 ‚Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen‘	Entfällt
Aktivität bei KRAS-mutierten Tumoren oder anderen durch Biomarker definierte Tumor-Subtypen	Kennzeichnung: Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘, 5.1 ‚Pharmakodynamische Eigenschaften‘	Entfällt
Langfristige Sicherheit bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)	Keine	Entfällt

Tabelle 3-38: Fehlende Informationen

Risiko	Was bereits bekannt ist
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.	Stivarga® wird vorwiegend über die Leber eliminiert. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen können das Arzneimittel daher möglicherweise nicht richtig eliminieren, sodass es zu hohen Konzentrationen von Stivarga® im Blut kommt. Es konnten keine Unterschiede in der Elimination bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung beobachtet werden. Allerdings wurden Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aus Sicherheitsgründen von den klinischen Studien mit Stivarga® ausgeschlossen. Das Arzneimittel wird daher nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Kindern vor.	Da Kolorektalkarzinome oder GIST fast ausschließlich bei Erwachsenen auftreten, findet Stivarga® bei Kindern nur selten Anwendung. In die klinischen Studien mit Stivarga® wurden nur Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen. Dementsprechend liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von Kindern mit Stivarga® vor.
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen vor.	Bei Patienten, die mit Stivarga® behandelt werden, besteht aufgrund der schlechten Blutversorgung ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Brustschmerzen. Daher wurden Patienten mit kürzlich erlittener, instabiler oder schwerer Herzerkrankung von den klinischen Studien mit Stivarga® ausgeschlossen. Es wird empfohlen, Patienten mit Herzerkrankungen aufgrund schlechter Blutversorgung (ischämische Herzerkrankungen) sorgfältig auf Anzeichen eines Myokardinfarktes zu beobachten.
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor.	Stivarga® wird nur unwesentlich über die Niere eliminiert, so dass es unwahrscheinlich ist, dass eine Nierenfunktionsstörung Probleme verursacht. In klinischen Studien mit Patienten, die an leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung leiden, wurden keine Unterschiede in der Blutkonzentration oder Verträglichkeit von Stivarga® beobachtet. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden von den klinischen Studien mit Stivarga® ausgeschlossen, so dass für diese Patientenpopulation keine Daten vorliegen.
Verringerte Bioverfügbarkeit von Stivarga® bei Patienten, die Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen erhielten.	Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (Antibiotika) sind bekannt dafür, die Darmflora zu beeinträchtigen. Da die Darmflora eine wichtige Rolle bei der Absorption von Stivarga® spielt, kann die Einnahme von Antibiotika zu geringeren Konzentrationen des Arzneimittels im Blut und dadurch zu einer verringerten Wirksamkeit von Stivarga® führen. Es ist eine Studie mit gesunden Freiwilligen geplant, in der nachgewiesen werden soll, ob Stivarga® anders metabolisiert wird, wenn ein Antibiotikum bereits vor der Behandlung verabreicht wurde.
Erhöhte Konzentration von Arzneimitteln im Blut, die durch ein bestimmtes Protein transportiert werden (BCRP-Substrate).	Stivarga® kann die Aktivität eines Proteins (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i> , BCRP) herabsetzen, das als Transporter für bestimmte Arzneimittel dient und bei deren Ausscheidung hilft. Diese Arzneimittel heißen BCRP-Substrate. Infolgedessen können die Konzentrationen dieser Arzneimittel im Blut zu hoch werden. Es ist eine klinische Studie geplant, in der untersucht werden soll, ob die parallele Einnahme von Stivarga® bei Krebspatienten die Blutkonzentrationen der Arzneimittel verändert, die durch ein bestimmtes Protein (BCRP) transportiert werden.
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren vor.	Die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen der CORRECT-Studie zeigten einen numerisch geringeren Behandlungseffekt für das durchschnittliche Gesamtüberleben (<i>overall survival</i> , OS) von Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren. Weitere Daten zur Aktivität bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren werden in laufenden und geplanten Studien zur Wirksamkeit bei Kolorektalkarzinomen zusammengetragen. Weitere Biomarker werden in laufenden und geplanten Studien untersucht.

Risiko	Was bereits bekannt ist
Es liegen nur begrenzt Informationen zur langfristigen Sicherheit bei GIST-Patienten vor.	Weitere Daten zur Sicherheit für GIST-Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Stivarga® erhalten, werden in der laufenden Studie GRID (14874) zusammengetragen.

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

Nicht zutreffend, da die Zielpopulation nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen abweicht.

3.4.5 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.

Alle relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind bereits in Abschnitt 3.4.1 genannt.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung - Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation - wurden der Fachinformation zu Stivarga® in der aktuellsten Version entnommen (1).

Zu 3.4.2

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem *European Public Assessment Report* (EPAR) Annex II zu Stivarga® in der aktuellsten Version entnommen.

Zu 3.4.3

Für die Anforderungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Stivarga® wurden der EPAR (2) und die Zusammenfassung des EU Risk Management Plan Stivarga® Version 3.4 Juli 2015 (3) herangezogen.

Zu 3.4.4

Die Informationen zum Risk Management Plan sind der Zusammenfassung des EU Risk Management Plan Stivarga® Version 3.4 Juli 2015 (3) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Stivarga® 40 mg Filmtabletten, Stand der Information: 05/2015. 2015.
2. European Medicines Agency [EMA]. CHMP CHMP Type II variation assessment report Stivarga, Procedure No. EMEA/H/C/002573/II/0008, 21 May 2015, EMA/CHMP/332725/2015 - adopted. 2015.
3. Bayer HealthCare. EU RISK MANAGEMENT PLAN Stivarga® (Regorafenib). 2015; 06-Jul-2015. Report No.: Version 3.4.