

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2013

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 11 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.2.3 Zulassungsstatus international..... | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 14 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 17 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 12 |
| Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international | 13 |
| Tabelle 2-6: Suchbegriffe zur Handrecherche in der ROTE LISTE® | 15 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Regorafenib auf transmembranäre Rezeptorkinasen und intrazelluläre, zytoplasmatische Kinasen | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| AKT | = PKB |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BRAF | B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein |
| BSC | Best Supportive Care |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| CORRECT | Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase-III-Studie) |
| DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| EGFR | Epidermal growth factor receptor |
| ERK | Extracellular signal-regulated kinase |
| etc. | et cetera (und so weiter) |
| FGFR | Fibroblast growth factor receptor |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| Ggf. | gegebenenfalls |
| GIST | Gastrointestinale Stromatumoren |
| KIT | Stammzellenfaktor-Rezeptor |
| KRK | Kolorektalkarzinom |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcomaviral Oncogene Homologue-Gen |
| MAPK | Mikrotubulus-aktivierte Proteinkinase |
| mCRC | Metastasiertes kolorektales Karzinom Metastasiertes Kolorektalkarzinom |
| MEK | Mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase |
| mg | Milligramm |
| PDGFR | Platelet-derived growth factor receptor |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinasen |
| PKB | Protein-Kinase B |
| PZN | Pharmazentralnummer |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| | |
|-------|--|
| RAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein |
| RAS | Rat Sarcoma-Protoonkogen |
| RET | Tyrosin-Kinase-Rezeptor (rearranged during transfection) |
| RTK | Rezeptor-Tyrosin-Kinase(n) |
| s. o. | siehe oben |
| STK | Serin-Threonin-Kinase(n) |
| TIE2 | Endothelial-specific receptor tyrosine kinase 2 |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VEGFR | Vascular endothelial growth factor receptor |
| WIdO | Wissenschaftliches Institut der AOK |
| z. B. | zum Beispiel |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

Im Einzelnen wirkt der Multi-Kinase-Inhibitor Regorafenib hemmend auf angiogene (VEGRF1, VEGFR2, VEGFR3 und TIE2) und onkogene (KIT, RET, RAF-1, BRAF und BRAF^{V600E}) Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK) bzw. Serin-Threonin-Kinasen (STK) sowie auf RTK, die für das Mikromilieu des Tumors und seine Progression eine Rolle spielen (PDGFR, FGFR). Regorafenib hemmt somit Signalwege der Tumorzellen, der Endothelzellen der Tumorgefäße und der den Tumor umgebenden Stromazellen (siehe Abbildung 2-1) (2).

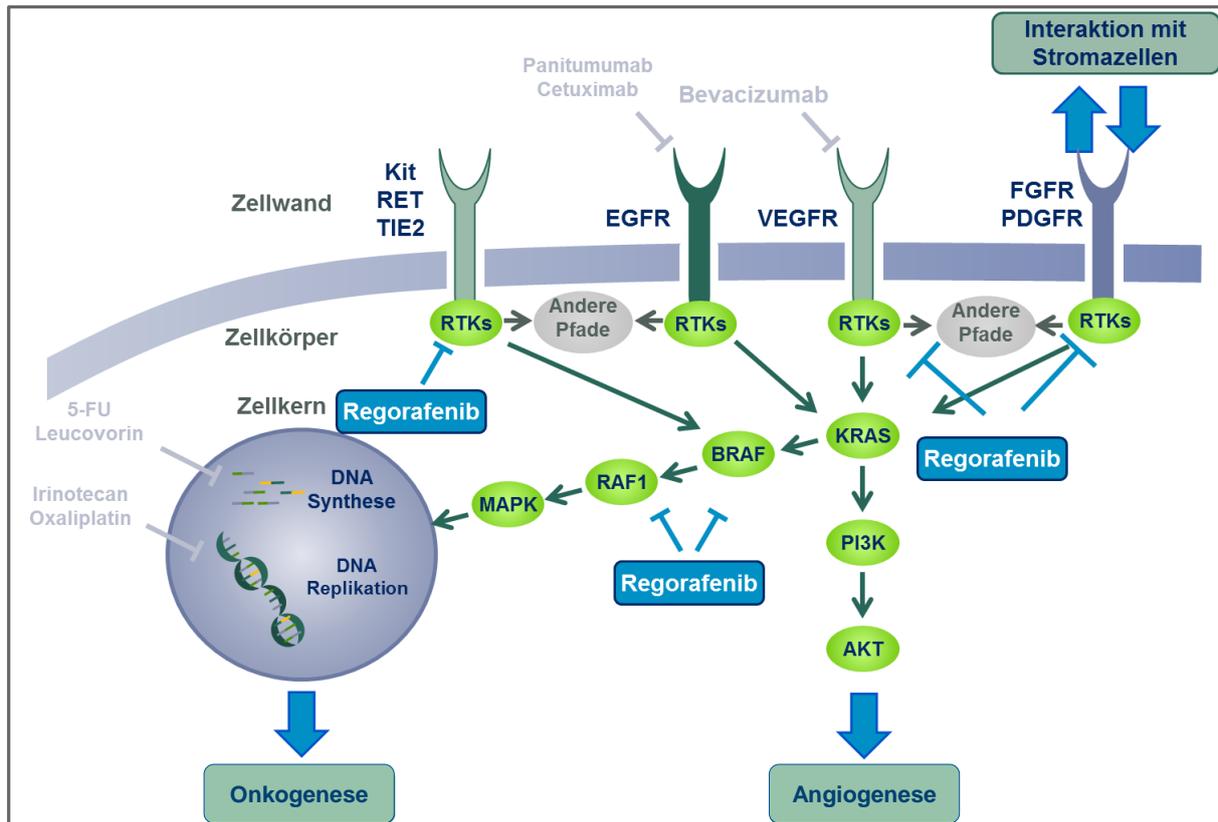


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Regorafenib auf transmembranäre Rezeptorkinasen und intrazelluläre, zytoplasmatische Kinasen

Quelle: (2)

Die Angiogenese spielt für das Wachstum und die Tumorzell-Proliferation und -Invasion eine essentielle Rolle, da diese Prozesse Nährstoffe und Sauerstoff benötigen (3, 4). Sie beruht auf der Aktivierung bestimmter Signalwege in den Endothelzellen. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) wird unter anderem von Tumorzellen abgegeben und ist ein wesentlicher Motor der Tumor-Angiogenese (3, 4). Die Hauptwirkungen des VEGF auf die Gefäßneubildung im Tumor werden von der Rezeptor-Tyrosin-Kinase VEGFR2 vermittelt. Der RAS/MAPK-Signalweg fördert sowohl die Proliferation von Tumorzellen als auch die Angiogenese in Tumoren.

Regorafenib inhibiert bestimmte Signalwege an multiplen membranständigen und intrazellulären Kinasen. Es bindet und inhibiert die proangiogenen, transmembranären RTK der VEGFR-Familie (VEGFR1, -2, -3), sowie den proangiogenen endothelspezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor 2 (TIE2). Des Weiteren zeigt Regorafenib eine hohe Affinität zu RAF-1 und BRAF sowie seiner mutierten Form BRAF^{V600E} und hemmt darüber die intrazelluläre Signalkaskade des RAS/RAF/MEK/ERK-Weges. Regorafenib inhibiert außerdem die onkogenen Kinasen KIT und RET mit hoher Potenz. Neben der Inhibition der Onkogenese und der Angiogenese hat Regorafenib eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf bestimmte, das Tumorstroma fördernde Effekte im Stroma. Es hemmt PDGFR-β und

FGFR1. Interaktionen zwischen Tumor und Stroma spielen auch bei der Metastasierung eine Rolle.

Der Wirkmechanismus und die Wirksamkeit von Regorafenib konnten in mehreren Xenograft-Tumormodellen in Mäusen bestätigt werden (2).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib wurde in der Phase-III-Studie CORRECT belegt, in der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom nach mindestens zwei Standardtherapien im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens der Patienten erreichten (1, 5).

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

Abgrenzung von Regorafenib zu bestehenden Arzneimitteln

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

Das einzige Medikament, das eine explizite Zulassung zur Palliativtherapie des kolorektalen Karzinoms besitzt, ist Mitomycin C. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Regorafenib enthält Mitomycin C jedoch **nicht** als eine der geforderten Vortherapien. Mitomycin C hat in der Vergangenheit den Beleg der Wirksamkeit nach den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin nicht erbringen können, und es liegen diesbezüglich keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Mitomycin C in der Indikation von Regorafenib nachweisen (6-22). Mitomycin C zeigte lediglich eine gewisse Aktivität bzgl. Endpunkten zu bestimmten Surrogaten oder Symptomen, aber nicht bzgl. der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Somit erfüllt Mitomycin C nicht die Voraussetzungen, die der G-BA an eine zweckmäßige Vergleichstherapie anlegt, und wurde daher von den Zulassungsbehörden auch nicht als aktiver Vergleich für die Phase-III-Zulassungsstudie für Regorafenib gefordert oder als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt.

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

Best Supportive Care

BSC ist definiert als die Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (23). BSC ist keine in deutschen oder europäischen Leitlinien einheitlich geregelte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung, Schmerztherapie). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen kann keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien erfolgen. Lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen steht im Mittelpunkt. Daher kann man bei BSC nicht von einem bestimmten einheitlichen Wirkmechanismus sprechen.

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

Mitomycin C

Aus der Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) ist Mitomycin C das einzige Therapeutikum, das laut der Indikation von Regorafenib nicht als Vortherapie verabreicht werden muss.

Mitomycin C ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien. Es verhindert die Proliferation von Tumorzellen. Dies ist bedingt durch die Alkylierung, also den Einbau von Alkyl-Gruppen in den DNS-Strang. Es bilden sich Quervernetzungen zwischen den beiden komplementären DNS-Strängen, wodurch es zu einer Hemmung der DNS-Synthese kommt. Da in Tumorzellen die grundsätzlichen Reparaturmechanismen, wie sie in einer normalen Zelle vorkommen, fehlen, können die entstehenden DNS-Schäden nicht behoben werden. Zwar greift Mitomycin C auch normale Zellen an, doch deren Reparatursysteme sind intakt, und die entstehenden Schäden können größtenteils behoben werden. Die geschädigten Tumorzellen arretieren im Zellzyklus und unterziehen sich der Apoptose (programmierter Zelltod) (24).

Regorafenib

Regorafenib hingegen ist ein Multi-Kinase-Inhibitor. Es hemmt die zentralen Prozesse des Tumorwachstums und inhibiert so die Zellproliferation und die Progression der Erkrankung. Als Multi-Kinase-Inhibitor blockiert und bindet Regorafenib an die Kinase-Domäne der transmembranären Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2 sowie KIT und RET und hemmt somit die nachgeschalteten Signalkaskaden, an deren Ende die Stimulation der Angiogenese bzw. Onkogenese steht. Zusätzlich wirkt Regorafenib auch intrazellulär im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zytoplasma, indem es RAF-1 und BRAF als essentielle Bestandteile des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweges und die mutierte Form BRAF^{V600E} inhibiert. Regorafenib wirkt außerdem auf die Interaktion zwischen Tumorzellen und Stroma mittels Hemmung der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen PDGFR- β und FGRF1, die bei Tumorwachstum und -proliferation eine Rolle spielen (1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

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

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

Die Informationen zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus von Regorafenib wurden der aktuellen Fachinformation (Stand August 2013) entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | entfällt |

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

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

| Land | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung) | Datum der Zulassungs-erteilung | Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a |
|-------------|--|--------------------------------|---|
| Europe-EMA | Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie. | 26.08.2013 | A |
| Argentinien | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 23.07.2013 | A |
| Malaysia | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 27.06.2013 | A |
| Uruguay | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 13.06.2013 | A |
| Uruguay | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) | 13.06.2013 | Kein Bezug |
| Singapur | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 07.06.2013 | A |
| Ecuador | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 28.05.2013 | A |
| Ecuador | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) | 28.05.2013 | Kein Bezug |
| Chile | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 16.04.2013 | A |
| Chile | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) | 16.04.2013 | Kein Bezug |
| Japan | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 25.03.2013 | A |
| Kanada | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 11.03.2013 | A |
| Korea | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 22.08.2013 | A |
| Schweiz | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 27.02.2013 | A |
| USA | Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) | 25.02.2013 | Kein Bezug |
| USA | Metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) | 27.09.2012 | A |

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus basieren auf firmeninternen Informationen (Datenbanken der globalen Zulassungsabteilung), abgerufen am 16.09.2013.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Zu 2.1.

Die Angaben zum ATC-Code von Regorafenib wurden der aktuellen Liste des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) vom Jahr 2013 entnommen (http://wido.de/amtl_atc-code.html).

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

Um sämtliche Arzneimittel zu identifizieren, die eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, wurde eine orientierende Handrecherche unter Gewährleistung des Vier-Augen-Prinzips durchgeführt. Die Suche erfolgte in der ROTE LISTE® (www.rote-liste.de) am 23.07.2013. Die Ergebnisse sind dem Ordner „Dokumentation der Recherche bzgl. Zulassungsstatus“ zu entnehmen. Da eine spezifische Suche gemäß dem oben beschriebenen Anwendungsgebiet aufgrund der bestehenden Suchoberfläche der ROTE LISTE® nicht möglich war, wurden logische Suchbegriffe definiert. Da es sich hier um eine palliative Behandlungssituation innerhalb der Indikation mCRC handelt, wurden folgende Suchbegriffe festgelegt:

Tabelle 2-6: Suchbegriffe zur Handrecherche in der ROTE LISTE®

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

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

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

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

Im palliativen Setting ist gemäß Leitlinien nach Versagen aller zugelassenen Medikamente BSC einzusetzen. Da diese Therapie jedoch individualisiert auf den konkreten jeweiligen Patienten bezogenen Komplex aus mehreren medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien darstellt / darstellen kann, ist hier ein Zulassungsstatus nicht eindeutig zu klären. Maßnahmen, die unter BSC subsummiert werden, richten sich z. B. auf die Behandlung folgender Symptome: Schmerz, Atemnot, Anorexie, Kachexie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Fatigue, Schwäche, Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, etc. (25, 26). Zu den einzelnen Symptomindikationen gibt es eine Vielzahl an zugelassenen Medikamenten, die einzeln oder in Kombination je nach Symptomatik des Patienten gegeben werden. Somit ist von diesen Präparaten nicht ein einziges oder eine bestimmte Kombination zum Vergleich des Wirkmechanismus heranzuziehen, sondern die patientenindividuell angepasste Medikation und Therapie, die unter dem Begriff BSC zusammengefasst wird.

Die Abgrenzung des Wirkmechanismus von Mitomycin C wurde anhand der entsprechenden Fachinformation vorgenommen (24).

Zu 2.2.

Die Informationen zum Zulassungsstatus und zu Anwendungsgebieten in Deutschland wurden anhand der Fachinformation zu Stivarga® in der aktuellsten Version (*August 2013*) ermittelt. Die Quelle, die für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zugrunde gelegt wurde, ist eine firmeninterne Datenbank der globalen Zulassungsabteilung.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg Filmtabletten. 2013.
2. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245-55. Epub 2010/12/21.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000;407(6801):249-57. Epub 2000/09/23.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:2-10. Epub 2004/06/05.
5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12. Epub 2012/11/28.
6. Chong G, Dickson JL, Cunningham D, Norman AR, Rao S, Hill ME, et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer*. 2005;93(5):510-4. Epub 2005/08/11.
7. Lim DH, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(1):10-4. Epub 2005/03/23.
8. Anderson N, Lokich J, Moore C, Bern M, Coco F. A dose-escalation phase II clinical trial of infusional mitomycin C for 7 days in patients with advanced measurable colorectal cancer refractory or resistant to 5-fluorouracil. *Cancer Invest*. 1999;17(8):586-93. Epub 1999/12/11.
9. Comella P, Biglietto M, Casaretti R, De Lucia L, Avallone A, Maiorino L, et al. Irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-refractory colorectal cancer patients. A phase I/II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2001;60(2):127-33. Epub 2001/03/13.
10. Hartmann JT, Harstrick A, Daikeler T, Kollmannsberger C, Muller C, Seeber S, et al. Phase II study of continuous 120 h infusion of mitomycin C as salvage chemotherapy in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 1998;9(5):427-31. Epub 1998/07/11.
11. Chester JD, Dent JT, Wilson G, Ride E, Seymour MT. Protracted infusional 5-fluorouracil (5-FU) with bolus mitomycin in 5-FU-resistant colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2000;11(2):235-7. Epub 2000/04/13.
12. Yamada Y, Shirao K, Hyodo I, Arai Y, Denda T, Ambo T, et al. Phase II study of biweekly irinotecan and mitomycin C combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(2):125-30. Epub 2003/06/05.
13. Rimassa L, Gullo G, Carnaghi C, Abbadessa G, Zuradelli M, Tronconi MC, et al. Chemotherapy with mitomycin C and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer pretreated with irinotecan and oxaliplatin. *Tumori*. 2006;92(4):285-9. Epub 2006/10/14.

14. Rosati G, Rossi A, Germano D, Reggiardo G, Manzione L. Raltitrexed and mitomycin-C as third-line chemotherapy for colorectal cancer after combination regimens including 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin: a phase II study. *Anticancer Res.* 2003;23(3C):2981-5. Epub 2003/08/21.
15. Scartozzi M, Falcone A, Pucci F, Braconi C, Pierantoni C, Cavanna L, et al. Capecitabine and mitomycin C may be an effective treatment option for third-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Tumori.* 2006;92(5):384-8. Epub 2006/12/16.
16. Seminara P, Pastore C, Iacone C, Cicconetti F, Nigita G, Ielapi T, et al. Mitomycin C and etoposide in advanced colorectal carcinoma. A clinical and in vitro experience that focuses the problem of schedule dependence in combination therapy. *Chemotherapy.* 2007;53(3):218-25. Epub 2007/03/17.
17. Vormittag L, Kornek GV, Gruhsmann B, Lenauer A, Foger A, Depisch D, et al. UFT/leucovorin and mitomycin C as salvage treatment in patients with advanced colorectal cancer - a retrospective analysis. *Anticancer Drugs.* 2007;18(6):709-12. Epub 2007/09/01.
18. Vrdoljak E, Omrcen T, Boban M, Hrepic D. Capecitabine and mitomycin-C in the therapy of pretreated patients with metastatic colorectal cancer: single center retrospective study with 36 patients. *J BUON.* 2008;13(4):513-8. Epub 2009/01/16.
19. Alkis N, Demirci U, Benekli M, Yilmaz U, Isikdogan A, Sevinc A, et al. Mitomycin-C in combination with fluoropyrimidines in the treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin and irinotecan failure. *J BUON.* 2011;16(1):80-3. Epub 2011/06/16.
20. Kang EJ, Choi YJ, Kim JS, Kim ST, Park KH, Choi IK, et al. Mitomycin-C, 5-fluorouracil, and leucovorin as a salvage therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6(4):286-91. Epub 2010/12/01.
21. Michalaki V, Gennatas S, Gennatas C. Mitomycin C and UFT/leucovorin as salvage treatment in patients with advanced colorectal cancer. *J BUON.* 2010;15(2):270-3. Epub 2010/07/27.
22. Ferrarotto R, Machado K, Mak MP, Shah N, Takahashi TK, Costa FP, et al. A multicenter, multinational analysis of mitomycin C in refractory metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(6):820-6. Epub 2012/02/15.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-026. Berlin: 2012.
24. medac GmbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac. 2010.
25. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care. 2012 [updated 04.05.2012]; 2.2012:[Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
26. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. 2013; Version 3.2013:[Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.