

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	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
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.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	87
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	113
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation.....	15
Tabelle 3-2: Erweiterung der pTNM-Klassifikation.....	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung nach TNM gemäß UICC 7. Edition	16
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Darmkrebses in Deutschland, ICD-10 C18-21 aus dem „Bericht Krebs in Deutschland 2007/2008“	25
Tabelle 3-5: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18- 21, Datenbasis 2008	26
Tabelle 3-6: Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-21, Datenbasis 2008	27
Tabelle 3-7: Strukturierte Recherche in den Epidemiologischen Krebsregistern Deutschlands	29
Tabelle 3-8: Angaben zum UICC-Anteil bei inzidenten Fällen des kolorektalen Karzinom ..	30
Tabelle 3-9: Veränderung der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen und Bevölkerungszahlen nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland zwischen 1990 und 2004, ICD-10 C18-C21	37
Tabelle 3-10: Übersicht über die in den RKI-Berichten angegebenen 5-Jahres- Prävalenzen	37
Tabelle 3-11: Ergebnisse der 12. Bevölkerungsvorausberechnung	39
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-14: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10 % der Patienten im Gesamtkollektiv eingesetzt wurden und die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können	51
Tabelle 3-15: Wirkstoffe aus der CORRECT-Studie, die bei mind. 10 % der Patienten in deutschen Studienzentren eingesetzt wurden und die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können	52
Tabelle 3-16: Expertenbefragung zu eingesetzten BSC-Maßnahmen bei mCRC	53
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-18: Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffklasse unter BSC im Rahmen der Therapie des mCRC gemäß Expertenbefragung.....	55
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57

Tabelle 3-21: Anteil der Patienten unter medikamentöser BSC-Behandlung in der CORRECT-Studie und in der Expertenbefragung	58
Tabelle 3-22: Die in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoffe	59
Tabelle 3-23: Tagesdosis gemäß den Fachinformationen der Präparate.....	60
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-25: Leitpräparate und Apothekenverkaufspreise, beziehungsweise Festbeträge.....	66
Tabelle 3-26: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient.....	70
Tabelle 3-27: Quantifizierung der Monatstherapiekosten der enteralen Ernährung unter BSC	72
Tabelle 3-28: Quantifizierung der monatlichen Therapiekosten von BSC	72
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
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)	76
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	76
Tabelle 3-33 : Verwendete Informationsquellen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC	83
Tabelle 3-34: Empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen bei Hand-Fuß-Hautreaktion..	88
Tabelle 3-35: Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall arzneimittelbedingter Abweichungen der Leberfunktionswerte	89
Tabelle 3-36: Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans	99
Tabelle 3-37: Übersicht über die Sicherheitsprobleme und geplanten Pharmakovigilanzmaßnahmen	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Auftreten des kolorektalen Karzinoms in den einzelnen Darmabschnitten....	13
Abbildung 3-2: Tumorprogression des kolorektalen Karzinoms	17
Abbildung 3-3: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten kolorektalen Karzinoms laut ESMO-Guideline	23
Abbildung 3-4: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten kolorektalen Karzinoms laut NCCN-Guideline	23
Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C18-21, Deutschland, 2007-2008.....	27
Abbildung 3-6: Veranschaulichung der Berechnung der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms UICC-Stadium IV	34
Abbildung 3-7: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard) nach Geschlecht, Deutschland 1980-2004, ICD-10 C18-C21	36
Abbildung 3-8: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C18-C21	38
Abbildung 3-9: Infokasten - Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse M01	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches (Klassifikationssystem)
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSC	Best Supportive Care
Bspw.	Beispielsweise
Cm	Zentimeter
CRC	Kolorektales Karzinom
CSR	Clinical study report (Klinischer Studienbericht)
CYP	Cytochrom P450
5-FU	5-Fluorouracil
DDD	Definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose)
d. h.	das heißt
DILI	Drug-induced liver injury
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FB	Festbetrag
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FS	Festbetragsstufe
FU	Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres nicht-polypöses Kolorektalkarzinom)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KRAS	Kirsten Rat Sarcomaviral Oncogene Homologue-Gen
LVEF	Left ventricular ejection fraction
m ²	Quadratmeter
max.	Maximum
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom
Mg	Milligramm
min	Minuten
min.	Minimum
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MwSt.	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
ONG	Obere Normgrenze
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic safety update report
pTNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren nach pathologischer Begutachtung von Tumorgewebe

RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
Stk.	Stück
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
Tis	Carcinoma in situ
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	System zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren (TNM-System) nach klinischen Befunden
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VO	Verordnung
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 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

¹ Die Formulierung des geplanten Anwendungsgebiets von Regorafenib hat sich nach dem Beratungsgespräch aufgrund der finalen CHMP Opinion (27.06.2013) geringfügig verändert, BAYER 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 (mCRC), 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“.

(BSC) als 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 stimmt dem Beschluss des G-BA zur Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 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 geregelte 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 Vital wurde keine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie 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

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

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg. 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-026. Berlin: 2012.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung

Der Begriff „kolorektales Karzinom“ (colorectal cancer, CRC) 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 Kolorektalkarzinom kann sich in allen Abschnitten des Dick- bzw. Enddarms entwickeln; die einzelnen Darmabschnitte sind allerdings ungleich häufig betroffen (1). Die Angaben zur prozentualen Verteilung auf die einzelnen Darmabschnitte sind in der Literatur nicht einheitlich. Übereinstimmend wird aber angegeben, dass sich insgesamt über 50 % die meisten Karzinome im unteren Darmabschnitt (Sigma und Rektum) bilden (2, 3). In einer Quelle wird sogar angegeben, dass 50 % aller Kolorektalkarzinome im Rektum und 20 % im Sigma lokalisiert sind (3). Die Verteilung auf die einzelnen Darmabschnitte gemäß den Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft ist Abbildung 3-1 zu entnehmen.

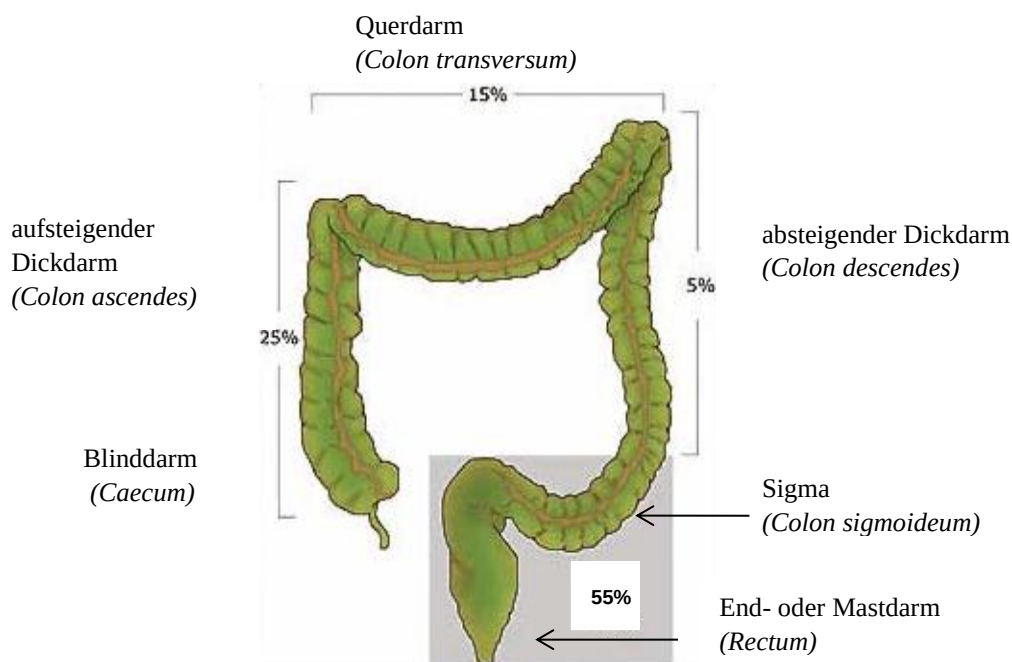


Abbildung 3-1: Auftreten des kolorektalen Karzinoms in den einzelnen Darmabschnitten
Quelle: (2).

In Tumorstadien mit großem Primärtumor, der ggf. 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 kolorektales Karzinom (mCRC). In der Klassifikation nach ICD-10, der Klassifikation zur Einordnung von Diagnosen, wird das kolorektale Karzinom 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) und internationale Leitlinien beziehen sich in ihren Definitionen jedoch einhellig auf den Abstand zwischen dem Karzinom und der äußeren Begrenzung des Analkanals (Anokutanlinie) (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 (der äußeren Begrenzung des Analkanals) 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 von 12 cm (5). Bei einer einfachen Unterscheidung in „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“ wird der sogenannte „rektosigmoidale Übergang“ in der Regel zu letzterem gezählt [z. B. (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 % der Darmkrebserkrankungen (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 kolorektalen Karzinom 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 kolorektaler Karzinome wird eine Kombination aus genetischer Prädisposition, umweltbedingten Faktoren sowie dem Lebensstil verantwortlich gemacht (1, 2, 7, 9); in den meisten Fällen lässt sich also 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, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, auf (2, 7, 8, 10). In sehr wenigen Fällen (ca. 5 %) kommt es aufgrund einer erblichen Erkrankung zu einem Tumorleiden (1, 7), im Falle des kolorektalen Karzinoms wären die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) sowie das Lynch-Syndrom (HNPCC) zu nennen (7, 9).

Das kolorektale Karzinom ist in der Regel durch einen langsamen und zunächst symptomlosen Krankheitsverlauf geprägt (7-10). Treten Symptome auf, so sind sie zudem 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 eingeengt 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 metastasierten kolorektalen Karzinom mit 80 % das am häufigsten von Fernmetastasen betroffene Organ (14, 17).

Eine Metastasierung des Tumors ist assoziiert mit einer extremen Verschlechterung der Überlebenschance 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 und 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 kolorektalen Karzinoms erfolgt nach dem 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) (siehe 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	„Carcinoma in situ“: Frühstadium eines Tumors (noch nicht invasiv, d. h. nur oberflächlich in der Schleimhaut)
T1	Tumor infiltriert die Schleimhaut (Mucosa) und die Bindegewebsschicht unter der Schleimhaut (Submucosa)
T2	Tumor infiltriert zusätzlich die Muskelschicht der Darmwand (Muscularis propria)
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in benachbartes Gewebe (Subserosa) 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 (Subserosa) 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
Quelle: (1, 2, 7, 10).	

Die erstellte TNM-Klassifikation basiert zunächst auf klinischen Untersuchungen und wird postoperativ durch die histopathologische 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 bzgl. 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
Quelle: (1, 7, 10)	

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

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung nach TNM gemäß UICC 7. Edition

UICC-Stadium	Primärtumor	Reg. Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II A	T3	N0	M0
Stadium II B	T4a	N0	M0
Stadium II C	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium III A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium III B	T3, T4a	N1	M0

	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium III C	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV A	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M1b
Quelle: (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 Prognose und Therapieplanung ist daher eine exakte Festlegung des Tumorstadiums von entscheidender Bedeutung.

Die folgende Abbildung 3-2 veranschaulicht die UICC-Stadien anhand des Prozesses der Tumorprogression mit zunehmendem Übergreifen des entarteten Gewebes auf die Darmwand sowie in die Blut- und Lymphgefäße.

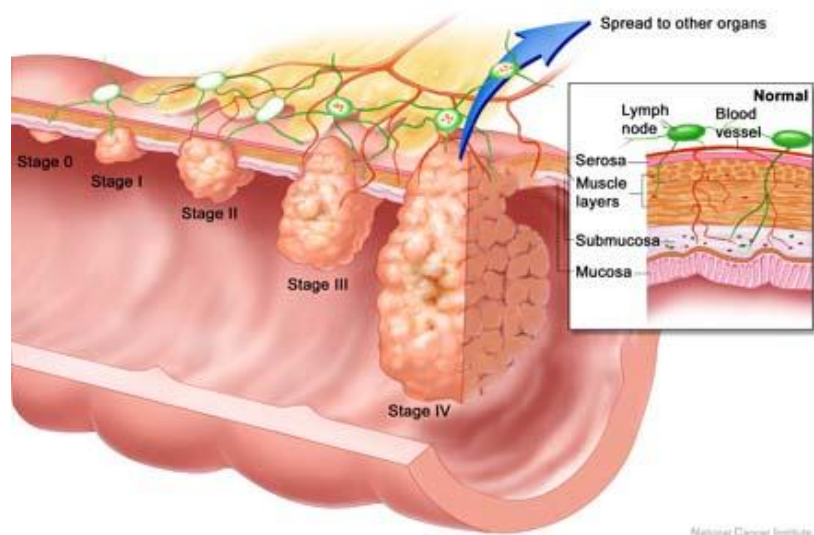


Abbildung 3-2: Tumorprogression des kolorektalen Karzinoms

Quelle: (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 liegt bei Männern bei 69 Jahren, bei Frauen ist 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 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.

Die Zielpopulation von Regorafenib besteht also aus allen Patienten mit kolorektalem Karzinom mit Metastasen, d. h. im UICC-Stadium IV, die alle evidenzbasierten etablierten Therapieoptionen durchlaufen haben bzw. für diese nicht infrage kommen. Diese Patienten, überwiegend höheren Alters, befinden sich aufgrund des Krankheitsverlaufs und der bisher durchgeführten Therapien häufig in einem schlechten Allgemeinzustand und haben nur noch eine geringe Lebenserwartung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vorsorge und Früherkennung

Das kolorektale Karzinom – 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 geraten. 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).

Laut 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. Das Standardverfahren ist dabei die komplette Koloskopie (Darmspiegelung), da dieses Verfahren die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines kolorektalen Karzinoms aufweist (4). Dabei kann nicht nur ein mögliches kolorektales Karzinom 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 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 kolorektales Karzinom 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 familiären adenomatösen Polyposis, sollten die Vorsorgeuntersuchungen bereits im Alter von 10 Jahren beginnen, bei dem hereditären nicht-polypösen Kolorektalkarzinom (HNPCC) im Alter von 25 Jahren (19).

Trotz der breiten Vorsorgeoffensiven werden jedoch 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 kolorektalen Karzinome 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 Kolorektalkarzinoms 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 eine 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 kolorektalen Karzinoms (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, die 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 kontinenzerhaltende 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 intra-operative Komplikationen sind Blutungen, die Verletzung des Tumors durch den Operateur sowie anderer Organe und Strukturen im Bauchraum (13). Als post-operative 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. zwischen 3 % und 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 (vor der Operation) den Tumor zu verkleinern oder um postoperativ (nach der Operation) 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] von potenziell heilbaren Kolorektalkarzinomen als auch zur palliativen Behandlung von nicht mehr heilbaren metastasierten kolorektalen Karzinomen 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 darauf, Tumorsymptome zu lindern bzw. das Voranschreiten der Krankheit zu verlangsamen, um so die Überlebenszeit zu verlängern.

Daneben 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) oder durch Blockade der Signalkaskade, wodurch das Zellwachstum bzw. die Zellvermehrung verhindert wird.

Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

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). Doch 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 zu erhalten und ein Übergreifen auf andere Organe zu verhindern. 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 (5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin) oder das FOLFIRI-Schema (5-FU+Folinsäure+Irinotecan). Weitere etablierte Therapieoptionen zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms stellen VEGF-Antikörper (Bevacizumab) sowie – beim KRAS-Wildtyp (ein bestimmter Genmarker) – Anti-EGFR-Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) dar (4).

Wesentlich bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ist eine der individuellen Situation angepasste Behandlung. Mit dem Fortschreiten der Krankheit erhalten die Patienten im Rahmen von Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlungen häufig verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen. Grundsätzliche Therapieziele in dieser Patientengruppe sind eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, 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). Oft handelt es sich um ältere Menschen in schlechter Gesamtkonstitution, die sowohl durch den Krankheitsverlauf als auch therapiebedingt geschwächt sind und häufig unter starken Schmerzen leiden. Daher bedarf es einer individuellen Definition der dann nicht mehr kurativen, sondern palliativen Therapieziele, die zwischen Arzt, Patient und Angehörigen besprochen werden sollten.

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 ESMO und der NCCN-Guideline aus dem Jahre 2012 (28, 29). Die dargestellten Therapieempfehlungen sind weitgehend kongruent mit den Ausführungen der sich in Überarbeitung befindlichen deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ 2013, stellen jedoch alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen dar. Auch Regorafenib ist bereits in die Therapieempfehlungen von NCCN und ESMO integriert, was den Stellenwert der Substanz im Rahmen der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom verdeutlicht (siehe Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4).

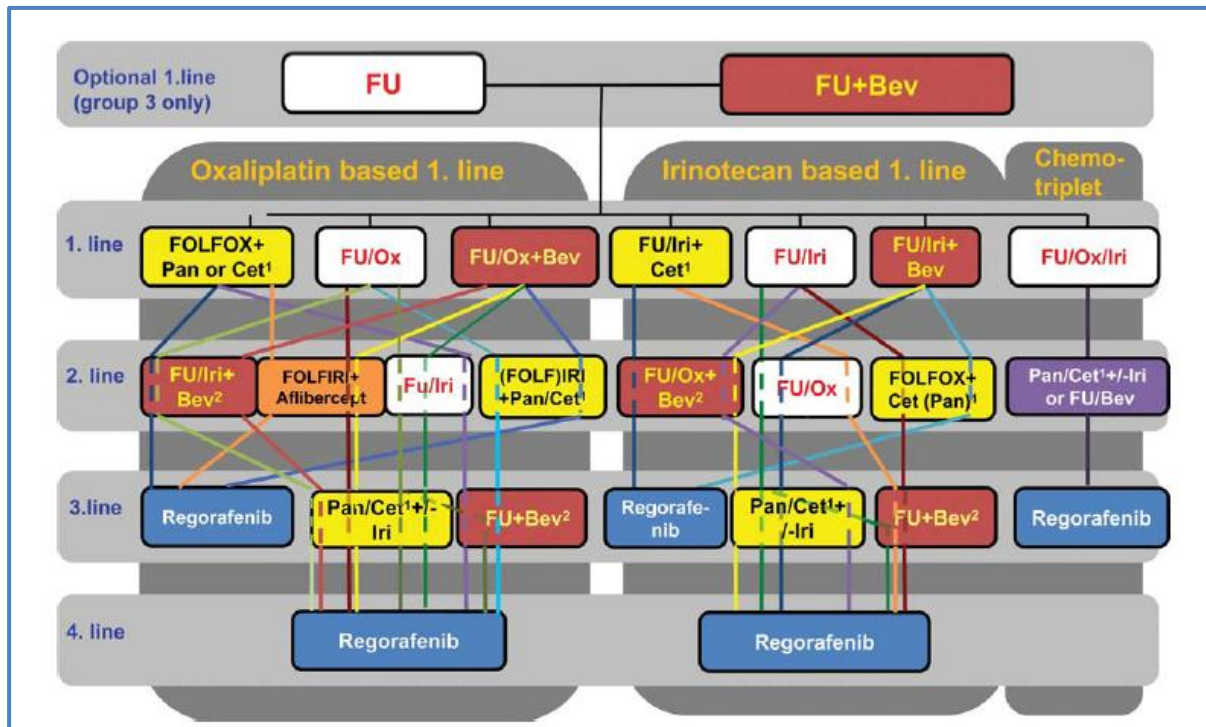


Abbildung 3-3: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten kolorektalen Karzinoms laut ESMO-Guideline

Quelle: (28).

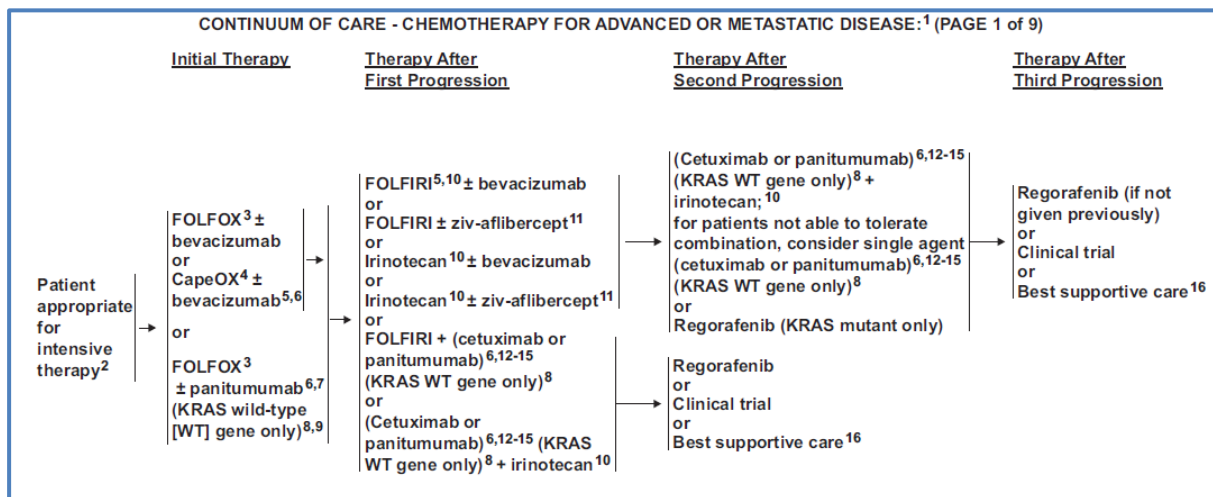


Abbildung 3-4: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten kolorektalen Karzinoms laut NCCN-Guideline

Quelle: (30).

Regorafenib in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Regorafenib ist indiziert 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. Das Anwendungsgebiet von Regorafenib umfasst demnach umfassend vorbehandelte Patienten mit Kolorektalkarzinom 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 können derzeit nur mit BSC-Maßnahmen behandelt werden, um Schmerzen und andere Symptome zu lindern. Mit Regorafenib steht nun ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der nachweislich die Überlebenszeit verlängert.

Die orale Gabe von Regorafenib in Tablettenform bedeutet zudem, dass die 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 CHMP Assessment Report 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 Patienten, die bisher nur palliativ unterstützend behandelt werden können, die derzeit einzige nachweislich lebensverlängernde Therapieoption darstellt, die aufgrund ihrer oralen Gabe in Tablettenform zudem die Patientenpräferenzen berücksichtigt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die epidemiologische Datenlage bezüglich der Prävalenz und Inzidenz des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Deutschland ist – insbesondere für vortherafierte Patienten in verschiedenen Therapiestadien – stark eingeschränkt. Um dennoch die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Regorafenib infrage kommt, 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 2007/2008“, der auch Prognosen für das Jahr 2012 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 Kolorektalkarzinoms 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 der Darmkrebs mit aktuell jährlich etwa 70.000 Neuerkrankungen bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung und zugleich die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar (35). Im Jahr 2008 (aktuellste gesicherte Zahl) wurde bei 35.350 Männern und bei 30.040 Frauen ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert (35). Im selben Jahr starben 13.726 Männer und 12.936 Frauen an der Erkrankung (35). Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2008 insgesamt bei 190.900 Patienten (35) (siehe Tabelle 3-4).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen der Krankheit für die Jahre 2007 und 2008 sowie eine Prognose für das Jahr 2012 – unabhängig von spezifischen Krankheits- bzw. Therapiestadien – ist der Tabelle 3-4 zu entnehmen. Hierbei umfassen die Angaben zum Darmkrebs, die aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2007/2008“ des RKI stammen (35), neben dem Kolorektalkarzinom allerdings auch das Analkarzinom und somit zusammenfassend die folgenden ICD-10-Diagnosen:

- 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 1,6 % und 2,2 % bei Männern und 2,9 % und 3,5 % bei Frauen (21, 36, 37), in einer weiteren Publikation wird eine Inzidenz von unter 1 % angegeben (38)], können die Begriffe Darmkrebs und Kolorektalkarzinom sowie die entsprechenden epidemiologischen Angaben weitestgehend gleichgesetzt werden (38).

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Darmkrebses in Deutschland, ICD-10 C18-21 aus dem „Bericht Krebs in Deutschland 2007/2008“

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Inzidenz	34.960	30.300	35.350	30.040	38.300	31.100
Altersstandardisierte Erkrankungsrate^a	63,7	40,2	63,0	39,4	63,0	39,3
Mittleres Erkrankungsalter (Jahren)^b	71	75	71	75	k.A.	k.A.
Sterbefälle	13.385	13.048	13.726	12.936	k.A.	k.A.
5-Jahres Prävalenz	100.300	87.200	103.100	87.800	109.400	88.600

Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008)	52 % (40 %- 54 %) ^c	52 % (43 %- 56 %) ^c	k.A.	k.A.
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008)	63 % (49 %- 64 %) ^c	62 % (52 %- 65 %) ^c	k.A.	k.A.
a: je 100.000 Personen b: Median c: niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer k. A. = keine Angabe Quelle: (35).				

Erkrankungs- und Sterberisiko

Das Lebenszeitrisko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, wird in der Literatur zwischen 5 % und 8 % angegeben (1). Das RKI berichtet ein Lebenszeitrisko von 7,5 % für Männer und von 6,1 % für Frauen (35). Darmkrebs ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters und tritt überwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf, wobei das mediane Erkrankungsalter bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren liegt (35). Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt also 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 Tabelle 3-5 zu entnehmen. Die deutliche Altersabhängigkeit ist zusätzlich grafisch in Abbildung 3-5 anhand der altersspezifischen Erkrankungsraten getrennt für Männer und Frauen dargestellt.

Tabelle 3-5: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-21, Datenbasis 2008

	Erkrankungsrisiko			
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
40 Jahren	0,2 %	(1 von 470)	7,6 %	(1 von 13)
50 Jahren	0,8 %	(1 von 120)	7,6 %	(1 von 13)
60 Jahren	2,0 %	(1 von 49)	7,3 %	(1 von 14)
70 Jahren	3,3 %	(1 von 30)	6,3 %	(1 von 16)
Lebenszeitrisko			7,5 %	(1 von 13)
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
40 Jahren	0,2 %	(1 von 540)	6,1 %	(1 von 16)
50 Jahren	0,6 %	(1 von 180)	6,0 %	(1 von 17)
60 Jahren	1,1 %	(1 von 88)	5,7 %	(1 von 18)
70 Jahren	2,1 %	(1 von 48)	4,9 %	(1 von 20)
Lebenszeitrisko			6,1 %	(1 von 17)
Quelle: (35).				

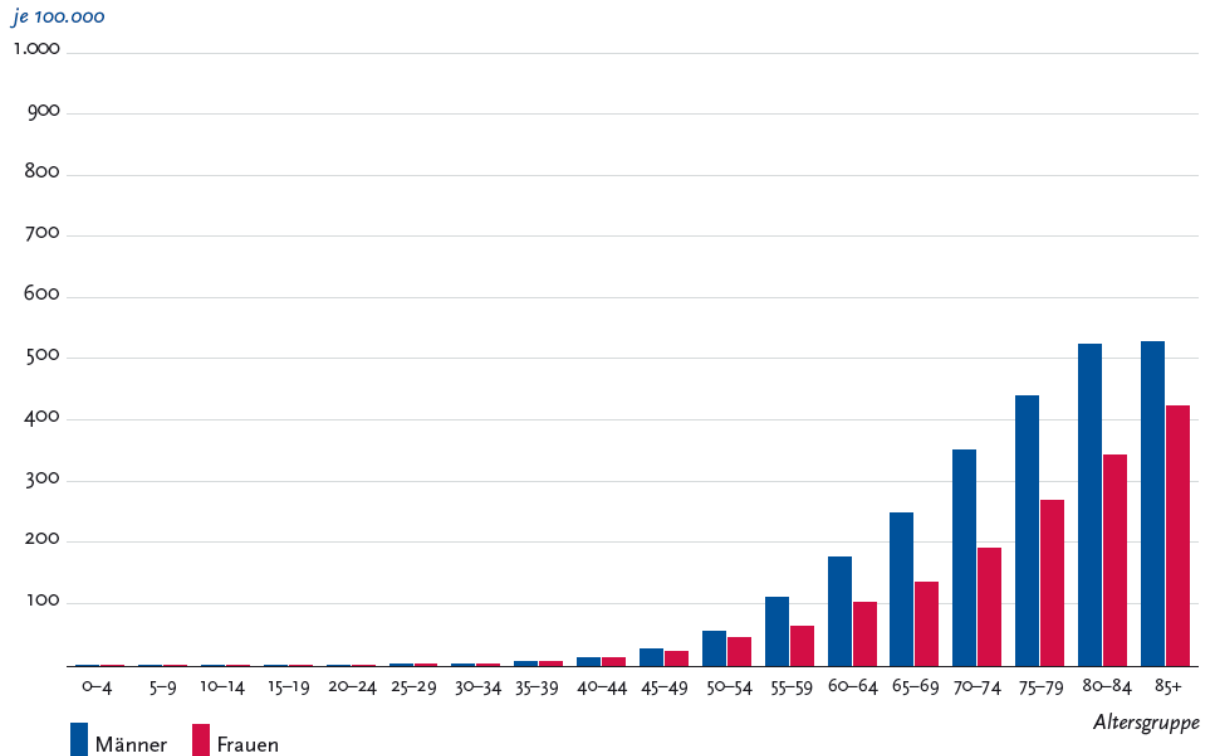


Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C18-21, Deutschland, 2007-2008

Quelle: (35).

In der Statistik der krebsbedingten Todesursachen steht das kolorektale Karzinom 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 zurück geht (11). So lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate 1980 noch bei 45 % und hat sich bis zum Jahr 2008 bei Männern auf 63 % und bei Frauen auf 62 % verbessert (11, 35). Damit gehört das kolorektale Karzinom 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 in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-21, Datenbasis 2008

Männer im Alter von	Sterberisiko	
	in den nächsten 10 Jahren	jemals
40 Jahren	0,1 % (1 von 2.000)	3,2 % (1 von 31)
50 Jahren	0,2 % (1 von 430)	3,3 % (1 von 31)
60 Jahren	0,7 % (1 von 150)	3,3 % (1 von 31)
70 Jahren	1,4 % (1 von 73)	3,0 % (1 von 33)
Lebenszeitrisiko		3,2 % (1 von 31)
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals

40 Jahren	<0,1 % (1 von 2.300)	2,8 % (1 von 36)
50 Jahren	0,1 % (1 von 700)	2,8 % (1 von 36)
60 Jahren	0,4 % (1 von 280)	2,7 % (1 von 37)
70 Jahren	0,8 % (1 von 120)	2,6 % (1 von 39)
Lebenszeitrisiko		2,7 % (1 von 36)
Quelle: (35).		

Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

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

- **Inzidenzpopulation „neu“:** Diese Population umfasst sämtliche Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum von einem Jahr neu ein Kolorektalkarzinom 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) Kolorektalkarzinom 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 Kolorektalkarzinom 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 neu ein kolorektales Karzinom diagnostiziert wird, welches sich bei Diagnose bereits in Stadium IV befindet, müssen aus der Gesamtinzidenz aller Kolorektalkarzinome in Deutschland (im Jahr 2012 beträgt diese 69.400 (35)) jene identifiziert werden, die sich bereits in einem metastasierten Stadium befinden. Wie bereits angegeben, berichtet die internationale Literatur, dass etwa 20-30 % der Kolorektalkarzinome bei Diagnose bereits Metastasen aufweisen (14-16). Diese Publikationen dokumentieren allerdings nur die Situation in den USA bzw. Australien. Um zusätzlich Informationen über die UICC-Stadienverteilung bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms 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 Kolorektalkarzinomen, 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 von Patienten im UICC-Stadium IV lassen daher Rückschlüsse auf die Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms zu. Das Ergebnis der Recherche 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: Strukturierte Recherche in den Epidemiologischen Krebsregistern Deutschlands

Krebsregister	Veröffentlichte Jahres- bzw. Datenberichte	Angaben zu den Anteilen der UICC-Stadien bei Diagnose Darmkrebs
Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg	Krebsregister ist noch in der Aufbauphase und kann noch keine flächendeckenden und vollzähligen Zahlen zur Verfügung stellen (39)	Nein
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 2008-2009, 9. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters (40)	Nein
Hamburgisches Krebsregister	Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009 (41)	Ja
Krebsregister Hessen	Krebs in Hessen, Inzidenz und Mortalität 2008 (42)	Nein
Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen	Report 2012 mit Datenbericht 2010 (36)	Nein
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen	Krebs in Niedersachsen 2010 (37)	Nein
Krebsregister Rheinland-Pfalz	Krebs in Rheinland-Pfalz – Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2009 (43)	Nein
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 9 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008 (21) [Anmerkung: Es liegen noch zwei aktuellere Kurzberichte über die Diagnosejahre 2009 und 2010 vor (45, 46), allerdings beinhalten diese keine Angaben zum UICC-Stadium IV.]	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 (47) und es liegen auch separate Berichte für Mecklenburg-Vorpommern (2007/2008) sowie Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen (2008/2009) vor (48-51), 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 größere 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.

Das Krebsregister Schleswig-Holstein und das GKR haben in ihren Berichten ausschließlich die Anteile nach Rechenart 1 dargestellt. Im Bericht des Hamburgischen Krebsregisters waren die Anteile anhand von beiden Rechenmodellen angegeben. In der folgenden Tabelle 3-8 sind die Anteile sowohl nach Rechenart 1 und 2 dargestellt, die Werte wurden dazu teilweise selbst berechnet (52-54).

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

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, Diagnosejahr 2008, ICD-10 C18-C21				
UICC-Stadium	Rechenart 1		Rechenart 2 ^a	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
I	17,3 %	18,8 %	11,7 %	12,3 %
II	26,5 %	26,5 %	17,9 %	17,3 %
III	27,1 %	26,9 %	18,3 %	17,5 %

IV	29,1 %	27,8 %	19,6 %	18,2 %
unbekannt	nicht berücksichtigt	nicht berücksichtigt	32,5 %	34,7 %
Gesamt	100 %	100 %	100 %	100 %
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: (55), eigene Darstellung.				

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

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-Stadium 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 Vollzähligkeit auf.

Im Bericht des **Krebsregisters Schleswig-Holstein** für das Diagnosejahr 2008 liegt der Anteil der Diagnosen, bei denen keine Angabe zum UICC-Stadium gemacht wurde, mit 32,5 % bei den Männern sowie 34,7 % 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 29,1 % (Männer) bzw. 27,8 % (Frauen) nach Rechenart 1 und 19,6 % (Männer) bzw. 18,2 % (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-Stadium 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 Vollständigkeit der erfassten Diagnosen mit unter 80 % nicht gut.

Damit liegen die von den verschiedenen Krebsregisterberichten dokumentierten Werte zum Anteil des UICC-Stadium IV nach Rechenart 1 etwa bei 26-29 % mit einem „Ausreißerwert“ von 48 % aus Hamburg. Auf Basis der konservativen Rechenart 2 liegen sie zwischen 17 % und 20 % (ohne Hamburg). Diese aus den deutschen Krebsregistern gewonnenen Werte plausibilisieren die Werte aus den bereits zitierten internationalen Erhebungen, die bei etwa 20-30 % lagen (14-16).

Um nicht mit einer Spanne rechnen zu müssen, wird aus pragmatischen Gründen 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.

Verknüpft man diesen Prozentsatz mit den prognostizierten Darmkrebsfällen für 2012 (über alle Stadien hinweg, siehe Tabelle 3-4), ergibt sich daraus folgende Rechnung zur Ermittlung der inzidenten Fälle von Kolorektalkarzinom im UICC-Stadium IV:

$$\begin{aligned}\text{Inzidenz (alle Stadien)} \times 25 \% &= \text{Inzidenz (Stadium IV)} \\ 69.400 \times 25 \% &= 17.350\end{aligned}$$

Dieser Berechnung zufolge gab es im Jahr 2012 etwa 17.350 neue Fälle von Kolorektalkarzinomen, die erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden.

Ermittlung der Inzidenzpopulation „Progress“

Um die Anzahl von bereits an einem Kolorektalkarzinom 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 berichten, dass bei ca. 20 % der Patienten im erstdiagnostizierten UICC-Stadium II oder III im späteren Verlauf Metastasen auftreten (26, 56).

Setzt man voraus, dass sowohl die Inzidenz in den verschiedenen UICC-Stadien als auch der Anteil der 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 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 entwickeln, da für sie sehr hohe Überlebensraten gelten (21).

Um die Anzahl der neuerkrankten 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. Wenn entsprechend der Anteil des UICC-Stadiums I ermittelt wird, 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 Krebsregister Schleswig-Holstein und dem GKR etwa zwischen 17 % und 20 %, 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 12-13 % (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.

$$\begin{aligned}\text{Inzidenz (alle Stadien)} \times 15 \% &= \text{Inzidenz (I)} \\ 69.400 \times 15 \% &= 10.410\end{aligned}$$

Schließlich kann die Inzidenz der UICC-Stadien II und III berechnet werden:

$$\begin{aligned}\text{Inzidenz (alle Stadien)} - \text{Inzidenz (IV)} - \text{Inzidenz (I)} &= \text{Inzidenz (II-III)} \\ 69.400 - 17.350 - 10.410 &= 41.640\end{aligned}$$

Aufgrund der Annahme, dass 20 % der initial in UICC-Stadium II und III diagnostizierten Patienten mit Kolorektalkarzinom im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, muss diese Zahl nun mit 20 % multipliziert werden:

$$41.640 \times 20 \% = 8.328$$

Dieser Berechnung zufolge gelangen jährlich 8.328 Patienten mit Kolorektalkarzinom 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 Kolorektalkarzinom im Stadium IV zu berechnen, werden die beiden „Inzidenzpopulationen“ addiert.

- Inzidenzpopulation „neu“: Patienten, bei denen neu ein Kolorektalkarzinom diagnostiziert wird, welches sich bei Diagnosestellung bereits im UICC-Stadium IV befinden: 17.350 Patienten
- Inzidenzpopulation „Progress“: Patienten, die bereits an einem Kolorektalkarzinom erkrankt waren, das nun ins UICC-Stadium IV vorangeschritten ist: 8.328 Patienten

$$17.350 + 8.328 = 25.678$$

Es wird damit von einer aktuellen Gesamtinzidenz von 25.678 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom 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. Die folgende Abbildung 3-6 veranschaulicht noch einmal übersichtsartig den soeben beschriebenen Rechenweg.

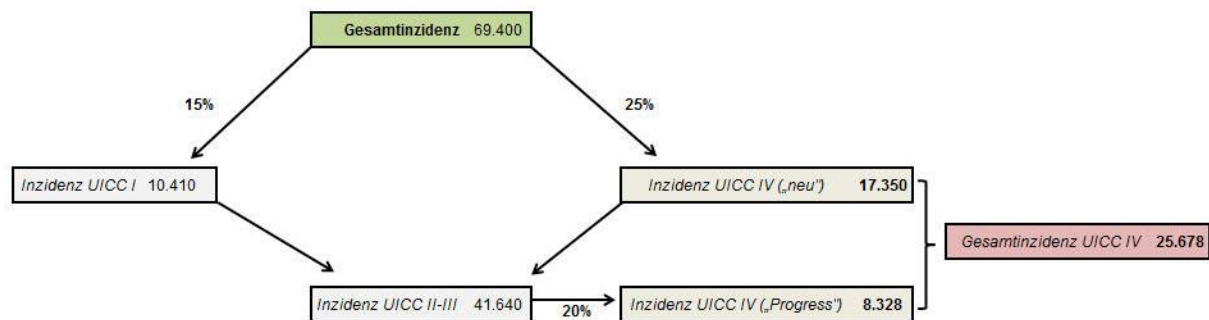


Abbildung 3-6: Veranschaulichung der Berechnung der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms UICC-Stadium IV

Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Valide Angaben zur Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms 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 laut Freeman und Hutchinson (1980) – unter der Annahme, dass es sich beim metastasierten Kolorektalkarzinom um einen sogenannten epidemiologischen „Steady State“ handelt – die Prävalenz anhand der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Falle Überlebenszeit in Stadium IV) in folgender Weise berechnet werden (57):

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

Im vorherigen Abschnitt wurde eine Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms von 25.678 ermittelt. Gemäß den Angaben der EMA im CHMP Assessment Report für 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 von Freeman und Hutchinson (1980) wird im Folgenden der Einfachheit halber eine Überlebenszeit von 1,5 Jahren (18 Monaten) angenommen.

$$25.678 \text{ inzidente Patienten pro Jahr} \times 1,5 \text{ Jahre Überlebenszeit} = 38.517 \text{ Patienten}$$

Dieser Berechnung zufolge ist für das Jahr 2012 mit 38.517 prävalenten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom 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 2007 und 2008 sowie eine Prognose für das Jahr 2012 im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2007/2008“ (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 schon 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 die Abbildung 3-7. 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 3-7: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard) nach Geschlecht, Deutschland 1980-2004, ICD-10 C18-C21

Quelle: (11).

Entwicklung der Prävalenz

Die Zahl der 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). Der Tabelle 3-9 sind die prozentualen Veränderungen der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen zwischen 1990 und 2004 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Veränderung der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen und Bevölkerungszahlen nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland zwischen 1990 und 2004, ICD-10 C18-C21

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 2012 veröffentlichten RKI-Bericht werden dann aber 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2007 und 2008 berichtet bzw. für das Jahr 2012 prognostiziert (35), die nicht ganz in den Verlauf zu der 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

Jahr	5-Jahres-Prävalenz		Quelle
	Männer	Frauen	
2004	114.500	113.200	RKI-Bericht 2010 (11)
2007	100.300	87.200	RKI-Bericht 2012 (35)
2008	103.100	87.800	RKI-Bericht 2012 (35)
2010 (Prognose)	129.000	119.000	RKI-Bericht 2010 (11)
2012 (Prognose)	109.400	88.600	RKI-Bericht 2012 (35)

Quelle: (11, 35).

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

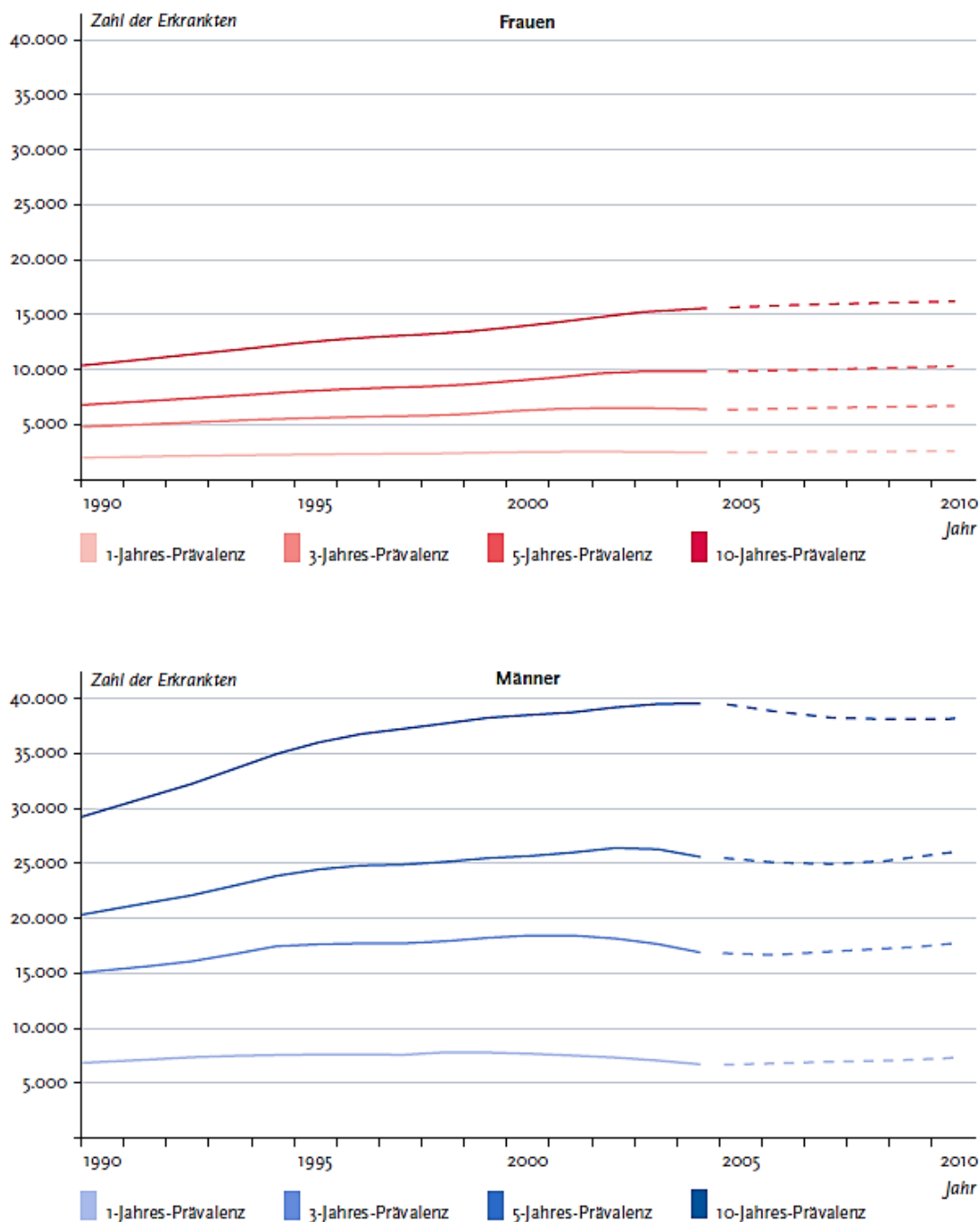


Abbildung 3-8: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C18-C21

Quelle: (11)

Zukünftige Entwicklung der Epidemiologie des Darmkrebses

Wie bereits beschrieben, sind die altersstandardisierten Inzidenzraten in den letzten Jahren weitestgehend konstant. Für das Jahr 2012 rechnet das RKI mit einer Inzidenzrate je 100.000 von 63,0 bei Männern und 39,3 bei Frauen. Die erwarteten Zahlen sind annähernd identisch mit denen aus dem Jahr 2008, die bei 63,0 bei Männern bzw. 39,4 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 2010 und 2020 von der in Tabelle 3-11 dargestellten Veränderung aus.

Tabelle 3-11: Ergebnisse der 12. Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr/ Altersgruppen	<20 Jahre	20-64 Jahre	≥65 Jahre	Gesamt
2010	15,0 Mio.	49,7 Mio.	16,8 Mio.	81,5 Mio.
2020 (Variante 1-W1)	13,6 Mio.	47,6 Mio.	18,7 Mio.	79,9 Mio.
2020 (Variante 1-W2)	13,7 Mio.	48,1 Mio.	18,7 Mio.	80,4 Mio.
Quelle: (58)				

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 unterscheiden sich je nach angewandeter Variante (Variante 1-W1: Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung; Variante 1-W2: Obergrenze der „mittleren“ Bevölkerung) zwar, jedoch sind die Unterschiede hier unerheblich und zeigen die gleiche Tendenz.

Da das Kolorektalkarzinom 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 metastasierten Kolorektalkarzinoms in Deutschland in den nächsten fünf Jahren ist somit nicht quantifizierbar.

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Regorafenib (Stivarga®)	mCRC-Population in der GKV ¹ : 34.030
	tatsächliche Zielpopulation in der GKV ² : 9.869
¹ GKV-versicherte mCRC-Patienten, ohne Angabe zu Vorbehandlungen	
² GKV-versicherte mCRC-Patienten, die sich in der 3. Therapielinie befinden (Schätzwert: 29 %)	

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.

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation von Regorafenib wird in zwei Schritten vorgegangen. Zunächst wird aus den prävalenten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom der Anteil der GKV-Versicherten berechnet. Anschließend wird aus dieser Anzahl wiederum jene Patientenpopulation ermittelt, welche die in der Fachinformation von Regorafenib angegebenen Vorbehandlungen erhalten hat, und somit die tatsächliche Zielpopulation des Arzneimittels darstellt. Diese Berechnungslogik wird gewählt, da der zweite Schritt der Berechnung (Ermittlung der vorbehandelten Patienten) mit größerer Unsicherheit behaftet ist.

Schritt 1: Anteil der GKV-Patienten

Für die Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms wurde in den vorangegangenen Abschnitten bereits eine Anzahl von 38.517 Personen berechnet. Aus dieser Population müssen nun die GKV-Versicherten ermittelt werden. Laut Daten des Statistischen Bundesamts (59) beträgt der Anteil der gesetzlich Versicherten 88,35 % an der Gesamtbevölkerung. Unter der Annahme, dass auch innerhalb des an metastasiertem Kolorektalkarzinom erkrankten Personenkreises der gleiche Anteil an GKV-Versicherten besteht, ergibt sich die folgende Rechnung:

$$38.517 \times 88,35 \% = 34.030.$$

Dementsprechend war für das Jahr 2012 mit 34.030 an einem metastasierten Kolorektalkarzinom erkrankten GKV-Versicherten zu rechnen. Bei diesen Patienten sind noch keine Angaben zu Vorbehandlungen gemacht.

Schritt 2: Anteil der gemäß Regorafenib-Anwendungsgebiet vorbehandelten Patienten

Im nächsten Schritt muss die Gruppe der vortherapierten 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 (60). 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 metastasiertem Kolorektalkarzinom 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 (61-63). Es finden sich lediglich weitere allgemeine Informationen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms, 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 (64, 65) sowie eine Erhebung mit amerikanischen Patienten (66) herangezogen, die einen Hinweis darauf geben, wie viele Patienten noch in der dritten Linie behandelt werden. Der Anteil der Patienten in der dritten Therapielinie liegt gemäß der Publikation von Strohbach (2011) bei 32,3 % (64) und gemäß der Publikation von Köppler et al. (2010) bei 59 % (65) (Daten aus Deutschland). Knopf et al. (2013) berichten einen Anteil von 26 % (66) (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 (64), basiert die Studie von Köppler et al. (2010) lediglich auf einer Grundgesamtheit von 206 Patienten eines onkologischen Zentrums in Koblenz (65). 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 von 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) gemacht werden (65). Bei Strohbach (2011) hingegen konnten die Vortherapien sowohl Chemo- als auch Immun- oder Strahlentherapien umfassen (64). Die Studie von Knopf et al. (2013) schließt 1.066 amerikanische Patienten ein (66). 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 nur 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 Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Regorafenib infrage kommt – nämlich Patienten mit Kolorektalkarzinom im UICC-Stadium IV nach den in der Fachinformation angegebenen Vortherapien – zu ermitteln. Es wird daher ein Mittelwert aus den beiden in den Studien ermittelten Anteilen gebildet:

$$(32,3 \% + 26 \%) / 2 = 29 \%$$

Dieser Anteil wird im Folgenden mit der zuvor ermittelten Anzahl von GKV-Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom multipliziert, um die tatsächliche Zielpopulation von Regorafenib zu erhalten.

$$34.030 \times 29 \% = 9.869$$

Somit kann jährlich von 9.869 mit Regorafenib behandelbaren 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, die die Zielpopulation weiter einschränken.

3.2.4 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. 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	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. 9.869

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 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 (60) – wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen identifiziert (siehe Modul 4, Abschnitte 4.4.3 und 4.4.4).

Dieser leitet sich aus den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer der Tumorstabilisierung ab, die einen Beleg für einen erheblichen (PFS) bzw. beträchtlichen (OS, DCR, Dauer der Tumorstabilisierung) Zusatznutzen darstellen, sowie aus dem Beleg für einen geringeren Schaden bei den UE vom Grad 1 bzw. Grad 2 (mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering). Demgegenüber wurde für UE vom Grad 3 ein größer Schaden mit dem Ausmaß „beträchtlich“ festgestellt. Bei höhergradigen Nebenwirkungen vom Grad 4 und 5 wurden keine Unterschiede festgestellt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein Zusatznutzen belegt werden, ebenso wenig für den Morbiditätsendpunkt objektive Tumoransprechrates (ORR).

Von einer Behandlung mit Regorafenib können sämtliche Patienten der Zielpopulation von Regorafenib profitieren. Die Anzahl von ca. 9.869 Patienten entspricht daher der Anzahl aus Tabelle 3-12.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1

Um das Erkrankungsbild umfassend und in der notwendigen Tiefe zu beschreiben, wurde auf verschiedene Quellen zurückgegriffen, die im Rahmen einer orientierenden Handrecherche im Internet identifiziert wurden. 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. Zudem wurden Therapieoptionen vor allem anhand der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, der ESMO- und NCCN-Guidelines 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 und 3.2.4

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

Die Berechnung der Anzahl der relevanten 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 kolorektalen Karzinom zu erhalten. Dazu wurde im Juli 2013 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.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Institut für Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Kolorektales Karzinom - Abschlussbericht. 2011 [02.05.2012]; Available from: http://www.sgg.de/sgg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf

2. Bothe L. Patientenratgeber Darmkrebs. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft; 2009 [30.11.2012]; 1:[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, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0. 2013; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
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 [updated 2011; cited 6]; 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 [cited 82]; Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta217_bericht_de.pdf
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 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://http://www.iqwig.de/download/D06-01C_Berichtsplan_PET_und_PET_CT_bei_rezidivierendem_kolorektalen_Karzinom.pdf.
11. Robert Koch-Institut. 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 [updated 02.05.2012]; 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. [Metastases of colorectal carcinoma]. Radiologe. 2008;48(11):1032-42. Epub 2008/10/28. Metastasen des kolorektalen Karzinoms.
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; 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 9 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck 2011 [Juli 2013]; Available from: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.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. [Quality criteria for treatment of colorectal cancer. From a surgeon's viewpoint]. *Chirurg*. 2010;81(3):222-30. Epub 2009/09/18. Qualitätsanforderungen zur Behandlung des Kolon- und Rektumkarzinoms. Aus chirurgischer Sicht.
24. Krones CJ, Stumpf M, Schumpelick V. [Surgery for rectal cancer]. *Chirurg*. 2009;80(4):303-10. Epub 2009/04/08. Chirurgie des Rektumkarzinoms.
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. 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.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology - 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.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer - Version 2.2013. 2013.
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. CHMP Assessment Report Stivarga, Procedure No. EMEA/H/C/002573, 27 June 2013, EMA/CHMP/357201/2013. 2013.
35. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2012 [Juli 2013]; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile).
36. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Report 2012 mit Datenbericht 2010. Münster: Epidemiologisches Krebsregister NRW; 2012 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2012/EKRRNW_Report_2012_Internet_20-02-2013.pdf.
37. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2010. Oldenburg: Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen; 2013 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2010gesamt/EKN_JB2010_Gesamtbericht.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. Auswertungen / Analysen. 2012 [06.03.2013]; Available from: <http://www.krebsregister-bw.de/Auswertungen-Analysen.384.0.html>.
40. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2008-2009. Bremen: Registerstelle des Bremer Krebsregisters, BIPS - Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung; 2012 [Juli 2013]; Available from: <http://134.102.3.71/data/jahresberichtbkr2012.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 2008. Wiesbaden: Hessisches Sozialministerium; 2013 [Juli 2013]; Available from: <http://www.laekh.de/uploads/krebsbericht.pdf>.
43. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz - Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2009. Mainz 2012 [Juli 2013]; Available from: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs_in_RLP_2009.pdf&t=1374831140&hash=eaf0bc15740e19fa2141a4c525451dee.
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. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Kurzbericht Inzidenz und Mortalität im Jahr 2009. Lübeck 2012 [Juli 2013]; Available from: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2009.pdf>.
46. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Kurzbericht Inzidenz und Mortalität im Jahr 2010. Lübeck 2013 [Juli 2013]; Available from: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2010.pdf>.
47. Gemeinsames Krebsregister. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007-2008 (Jahresbericht). Berlin: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen;

- 2012 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jahresbericht_2007_08_web.pdf?download.html.
48. Gemeinsames Krebsregister. Krebs in Mecklenburg-Vorpommern - Inzidenz und Mortalität 2007-2008. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2011 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/weitere/mv_bericht_2007_2008.pdf?start&ts=1324550444&file=mv_bericht_2007_2008.pdf.
49. Gemeinsames Krebsregister. Krebs in Sachsen-Anhalt - Inzidenz und Mortalität 2008-2009. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2013 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/weitere/sachsen_anhalt_bericht_2008_2009.pdf?start&ts=1370616157&file=sachsen_anhalt_bericht_2008_2009.pdf.
50. Gemeinsames Krebsregister. Krebs in Sachsen - Inzidenz und Mortalität 2008-2009. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2013 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/weitere/krebs_in_sachsen_2008_2009.pdf?start&ts=1373900894&file=krebs_in_sachsen_2008_2009.pdf.
51. Gemeinsames Krebsregister. Krebs in Thüringen - Inzidenz und Mortalität 2008-2009. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; 2013 [Juli 2013]; Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/weitere/thuer_2008_2009.pdf?start&ts=1362665660&file=thuer_2008_2009.pdf.
52. Bayer Vital GmbH. Einheitliche Berechnung der UICC-Stadien-Anteile (Excel-Sheet) aus den Angaben des Hamburgischen Krebsregisters. 2013.
53. Bayer Vital GmbH. Einheitliche Berechnung der UICC-Stadien-Anteile (Excel-Sheet) aus den Angaben des Krebsregisters Schleswig-Holstein. 2013.
54. Bayer Vital GmbH. Einheitliche Berechnung der UICC-Stadien-Anteile (Excel-Sheet) aus den Angaben des Gemeinsamen Krebsregisters. 2013.
55. 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.
56. 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.
57. Freeman J, Hutchinson GB. Prevalence, Incidence and Duration. Am J Epidemiol. 1980;112(5):707-23.
58. Statistisches Bundesamt. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Bevölkerungspyramide. 2009; Available from: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.

59. Statistisches Bundesamt. Sozialleistungen - Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus), Fachserie 13, Reihe 1.1. 2011; Available from: https://http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/KrankenversicherungMikrozensus2130110119004.pdf?__blob=publicationFile.
60. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg. 2013.
61. Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN Project. 2012 [01.03.2013]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>.
62. 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.
63. Johnsen T. Cancer registry of Norway. 2012 [20.11.2012]; Available from: <http://www.kreftregisteret.no/en/The-Registries/Clinical-registries/Colorectal-Cancer-Registry/>.
64. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 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>.
65. Köppler 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.
66. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In den folgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 werden Angaben zu den Kosten für Regorafenib und die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren. Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, ist die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Therapien, die im Rahmen einer BSC angewendet werden, schwierig. Daher wird im Folgenden die methodische Herangehensweise zur Berechnung der Kosten von BSC näher erläutert.

Um die Kosten näherungsweise zu bestimmen, sind folgende Parameter zu berücksichtigen:

- 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, mussten zunächst die Wirkstoffklassen und die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe ermittelt werden, 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 mindestens 10 %³ (1) 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.

² ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

³ Orientierung an der Häufigkeitseinteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach 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.

Im zweiten Schritt wurden ATC-Codes ausgeschlossen, die eindeutig anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden können. Hierzu wurde Bayer-interne Expertise in Kombination mit den jeweiligen Fachinformationen einzelner Wirkstoffe herangezogen. 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 die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib+BSC (n=505)		Placebo+BSC (n=255)		Total (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
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

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib+BSC (n=505)		Placebo+BSC (n=255)		Total (n=760)	
		n	%	n	%	n	%
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 die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Regorafenib+BSC (n=45)		Placebo+BSC (n=19)		Total (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.

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

Die Befragung der Experten erfolgte im Zeitraum von Oktober bis November 2012. Die vier Fragen, zu denen die Experten Aussagen machen sollten, sind Tabelle 3-16 zu entnehmen.

Zusätzlich zu den vier Fragen konnten die Patienten noch weitere Anmerkungen in Freitextform vornehmen.

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

Nummer	Frage	Mögliche Antwort
1	Prozentualer Anteil der Patienten unter BSC mit einer 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 Arztxpertise	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 und Maximum 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, wurden alle genannten Wirkstoffe zunächst aufgelistet und in die Betrachtung einbezogen. Weitere Angaben zum Umgang beim 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 im Abschnitt 3.3.3 dargestellt.

Außerdem wurden die Fachexperten zu zusätzlich relevanten Behandlungen befragt, die in der Auflistung aus 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 mCRC 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.

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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; diese	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	Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti VEGF-Therapie und eine Anti EGFR-Therapie	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	kontinuierlich	kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden
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 (2).

Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen sind anhand der patienten-individuellen 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 (2).

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Therapie des mCRC 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 laut den Fachexperten als „Dauerbehandlung“ verschrieben, 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 mCRC gemäß Expertenbefragung

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Einnahme Tage/Monat	
		Minimum ^a	Maximum ^a
A01	Stomatologika	7	30
A02	Ulkustherapeutika	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: Wird für eine Wirkstoffklasse „Dauerbehandlung“ angegeben, wird 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 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	Behandlungstage 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	Maximal 274 ^a + BSC (maximal 365 Tage)
BSC		Maximal 365
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 als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Regorafenib + BSC	160 mg täglich an maximal 274 Tagen ^a im Jahr + BSC (patientenindividuell unterschiedlich)
BSC	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 (Defined Daily Dose, DDD) 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 (2).

Wenn man dieses Behandlungsregime auf ein komplettes Jahr berechnet, würde Regorafenib 274 Tage im Jahr gegeben werden (= 365 Tage im Jahr / 28 Tage (Zykluslänge) x 21 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
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

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten mit Verordnung in der CORRECT-Studie (%)	Anteil der Patienten mit Verordnung laut Expertenbefragung (%) ^a	
			Minimum	Maximum
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 privaten 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 Befragung 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	Ulku­therapeutika	Pantoprazol	A02BC02	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

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Am häufigsten genannter Wirkstoff	ATC-Code des am häufigsten genannten Wirkstoffs	Anzahl der Nennungen (max. 7)
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 privaten 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 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)	(3)
A01	Amphotericin B	Suspension	400 mg (4 ml Suspension)	(3)
A01	Amphotericin B	Tabletten	400 mg (4 Tabletten)	(3)
A02	Pantoprazol	Injektionslösung	40 mg	(4)
A02	Pantoprazol	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	40 mg	(5)
A02	Pantoprazol	Magensaftresistente Tabletten	40 mg	(6)
A03	Butylscopolaminiumbromid	Injektionslösung in Injektionsflaschen	100 mg (5 ml) (max.)	(7)
A03	Butylscopolaminiumbromid	Injektionslösung in Ampullen	100 mg (5 Ampullen) (max.)	(6, 7)
A04	Ondansetron	Filmtabletten	32 mg (max.)	(8)
A04	Ondansetron	Injektionslösung	32 mg (max.)	(9)
A04	Ondansetron	Lösung	32 mg (max.)	(10)
A04	Ondansetron	Schmelztabletten	32 mg (max.)	(11)
A06	Macrogol	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	110,5 mg (8 Beutel)	(12)
A07	Loperamid	Filmtabletten	16 mg (max.)	(11)
A07	Loperamid	Hartkapseln	16 mg (max.)	(13)
A07	Loperamid	Lösung zum Einnehmen	16 mg (max.)	(13)
A07	Loperamid	Plättchen	16 mg (max.)	(13)
A07	Loperamid	Tabletten	16 mg (max.)	(14)
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung Durchstechflasche	40 mg bis 200 mg ^{a,b}	(15)
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung 20 mg/ 40 mg Fertigspritze bzw. Ampulle – Verwendung in der Klinik, Praxis	40 mg ^{c,b}	(16)
B01	Enoxaparin-Natrium	Injektionslösung 60 mg/80 mg/100 mg Fertigspritze	50 mg bis 200 mg ^{d,b}	(15)
B02	Tranexamsäure	Filmtabletten	4.000 mg (max.)	(17)
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	(18)
B02	Tranexamsäure	Injektionslösung	max. = 4.000 mg ^{g,f} → 1 g (1 Ampulle à 10ml oder 2 Ampullen à	(18)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
			5 ml) Tranexamsäure langsam intravenös alle 6 bis 8 Stunden	
B03	Erythropoietin (Epoetin alfa)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	bis zu 300 I.E./kg 3x/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	(19)
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	(20)
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	(21)
B03	Erythropoietin (Epoetin zeta)	Injektionslösung in einer Fertigspritze	300 I.E./kg 3x/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)
B05	Albumin	Infusionslösung	Laut DIMDI beträgt die DDD von Albumin eine Applikationsform pro Anwendung. Annahme: max. eine Einzeldosis am Tag	(23), eigene Annahme
D02	Harnstoff	Creme	Annahme: eine N3-Packung im Monat	Eigene Annahme
D07	Dexamethason	Lösung/Creme	Annahme: eine N3-Packung im Monat	Eigene Annahme
J01	Ciprofloxacin	Filmtabletten	1.500 mg (max.)	(24)
J01	Ciprofloxacin	Infusionslösung	1.200 mg (max.)	(25)
J01	Ciprofloxacin	Suspensionslösung	15 ml (bei 10 %-Lösung), 30 ml (bei 5 %-Lösung)	(26, 27)
M01	Diclofenac	Augentropfen	Annahme: eine N3-Packung pro Monat	Eigene Annahme
M01	Diclofenac	Filmtabletten	150 mg (max.)	(28)
M01	Diclofenac	Gel 1,16 %	16 g (max.)	(29)
M01	Diclofenac	Gel 3 %	8 g (max.)	(30)
M01	Diclofenac	Hartkapseln	150 mg (max.)	(31)
M01	Diclofenac	Injektionslösung	150 mg (max.)	(32)
M01	Diclofenac	Lösung	200 mg (max.)	(33)
M01	Diclofenac	Magensaftresistente Tabletten	150 mg (max.)	(29, 32)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
M01	Diclofenac	Manteltabletten	150 mg (empfohlene Dosis)	(34)
M01	Diclofenac	Retardkapseln	150 mg (max.)	(32)
M01	Diclofenac	Retardtabletten	150 mg (max.)	(29)
M01	Diclofenac	Disperstabletten	150 mg (max.)	(35)
M01	Diclofenac	Trinktabletten	150 mg (max.)	(36)
M01	Diclofenac	Überzogene Tabletten	200 mg (max.)	(29)
M01	Ibuprofen ⁱ	Filmtabletten	1.200 mg (max.) ^j	(37)
M01	Ibuprofen ⁱ	Retardtabletten	1.200 mg (max.) ^j	(38)
M01	Ibuprofen ⁱ	Sirup	1.200 mg (max.) ^j	(39)
M01	Ibuprofen ⁱ	Überzogene Tabletten	1.200 mg (max.) ^j	(40)
M01	Ibuprofen ⁱ	Zäpfchen	1.200 mg (max.) ^j	(38)
N02	Morphinsulfat	Brausetabletten	360 mg (max.)	(41)
N02	Morphinsulfat	Filmtabletten	360 mg (max.)	(42)
N02	Morphinsulfat	Hartkapseln	360 mg (max.)	(43)
N02	Morphinsulfat	Hartkapseln, retardiert	150 mg (max.)	(44)
N02	Morphinsulfat	Infusionslösung	100 mg (max.)	(45)
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 subkutan) (max.) → max. Tagesdosis beträgt 30 mg/Anwendung x 6 Anwendungen am Tag = 180 mg am Tag	(45)
N02	Morphinsulfat	Lösung zum Einnehmen	360 mg (max.)	(46)
N02	Morphinsulfat	Retardgranulat	400 mg (max.)	(47)
N02	Morphinsulfat	Retardtabletten	400 mg (max.)	(48)
N02	Morphinsulfat	Suppositorien	360 mg (max.)	(49)
N02	Morphinsulfat	Tropfen	360 mg (max.)	(50)
N02	Metamizol	Brausetabletten	4.000 mg (max.)	(51)
N02	Metamizol	Filmtabletten	4.000 mg (max.)	(51)
N02	Metamizol	Injektionslösung	5.000 mg (max.)	(51)
N02	Metamizol	Lösung zum Einnehmen	3.000 mg (max.)	(51)
N02	Metamizol	Tabletten	4.000 mg (max.)	(52)

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
N02	Metamizol	Zäpfchen für Erwachsene ^k	4.000 mg (max.)	(51)
N05	Lorazepam	Injektionslösung	4 mg (max. Dosis (Indikation: Prämedikation ^l))	(53)
N05	Lorazepam	Lyophilisat (Plättchen)	7,5 mg (max. Dosis, unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise)	(54)
N05	Lorazepam	Tabletten	7,5 mg (max. Dosis, unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise)	(55)
N05	Haloperidol	Injektionslösung 5 mg/ml	60 mg (max.)	(56)
N05	Haloperidol	Injektionslösung 50 bzw. 100 mg/ml	300 mg (max. Dosis in 4-wöchentlichen Intervallen) → für die Kostenberechnung: 10,71 mg pro Tag	(57)
N05	Haloperidol	Lösung zum Einnehmen	30 mg (max.)	(57)
N05	Haloperidol	Tabletten	100 mg (max.)	(56)
N06	Amitriptylin	Filmtabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(58)
N06	Amitriptylin	Hartkapseln, retardiert	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(59)
N06	Amitriptylin	Injektionslösung	150 mg (max.)	(58)
N06	Amitriptylin	Lösung zum Einnehmen	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(59)
N06	Amitriptylin	Retardtabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(58)
N06	Amitriptylin	Tabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(60)
N06	Amitriptylin	Überzogene Tabletten	150 mg (max. Dosis, ambulant)	(59)
R06	Dimetinden	Injektionslösung	8 mg (2 Ampullen) (max.) ^m	(61)

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 Angina Pectoris 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 Angina Pectoris 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

ATC-Code	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
Bundesamts entnommen (62) 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 (63). k: Zäpfchen für Kinder werden nicht berücksichtigt. l: Die Indikation Status Epilepticus 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. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regorafenib	Stivarga® 40 mg Filmdtabletten (3x 28 Stk. = 1 Zyklus) 5.572,97 €	5.301,17 € (je Zyklus)
BSC	143,81 €-1.902,47 € (im Monat)	139,09 €-1.715,79 € (im Monat)
Anmerkung: Die Kosten sind inkl. MwSt. 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 der Bayer Vital GmbH. (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 1,80 Euro (64) 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 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)	38,23 €	32,98 €
A02	Ulku­stherapeu­tika	Pantozol® 40 mg magensaftresistente Tabletten (N3, 98 Stück)	36,27 € (FS 2)	23,21 €
A03	Spasmolytika	Buscopan Injektionslösung 2 % (N1, 50 ml)	26,51 € (FS 1)	24,28 €

⁴ Diese Annahme wurde unter Anlehnung der Packungsgrößenverordnung - PackungsV gemacht.

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Bezugsmedikament und -packungsgröße ^a	Festbetrag (Festbetragsstufe (FS)) bzw. AVP ^b	Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	ONDANSETRON B.Braun 2 mg/ml Injektionslösung (20 Stück, keine Normpackung ^d)	79,25 €	68,81 €
A06	Laxantien	Movicol® V 13,81 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (N3, 50 Stück)	38,26 €	33,01 €
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	Imodium® N Lösung zum Einnehmen (N1, 100 ml)	13,63 € (FS 1)	11,62 €
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)	285,10 €
B02	Antihämorrhagika	Cyklokapron® Filmtabletten (N3, 100 Stück)	78,25 €	63,19 €
B03	Antianämika	Biopoin 10.000 I.U. (N3, 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung)	487,98 € (FS 2)	448,45 €
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	Human Albumin 200 g/l Baxter Infusionslösung (N1, 100 ml ^e)	118,45 €	103,05 €
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	Widmer® Carbamid + VAS Creme (N3, 100 g)	22,34 € (FS 1)	19,40 €
D07	Corticosteroide	Solutio Cordes® Dexamethason (N3, 100 ml)	23,79 € (FS 3)	20,98 €
J01	Antibiotika (system. Anwendung)	Ciprobay® 750 mg Filmtabletten (N2, 20 Filmtabletten)	26,56 € (FS 2)	21,03 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	Imbun® 1000 mg Filmtabletten (N3, 100 Stück)	18,02 € (FS 1)	16,22 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	Rewodina® Uno 100 Retardkapseln (N3, 100 Stück)	18,30 € (FS 1)	15,92 €
N01	Anästhetika	entfällt	entfällt	entfällt
N02	Analgetika	Novalminsulfon Injekt® 2500 mg Injektionslösung (N2, 50 ml)	16,73 € (FS 1)	14,53 €
N02	Analgetika	Morphin hameln® 200 mg Injektionslösung, Ampullen	83,84 €	72,73 €

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Bezugsmedikament und -packungsgröße ^a	Festbetrag (Festbetragsstufe (FS)) bzw. AVP ^b	Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzl. Rabatte ^c
		(N1, 50 ml)		
N05	Psycholeptika	Tavor® 2,5 Tabletten (N3, 50 Stück)	19,60 € (FS 1)	17,23 €
N05	Psycholeptika	Haldol Janssen® forte Tropfen zum Einnehmen (N3, 100 ml)	28,04 € (FS 1)	26,24 €
N06	Psychoanaleptika	Amioxid neuraxpharm® 120 mg Tabletten (N3, 100 Stück)	22,41 € (FS 3)	20,61 €
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung (N1, 5 Ampullen)	16,03 €	13,99 €

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: 15.08.2013) (65)

c: Gesetzliche Rabatte bei Leitpräparaten mit Festbetrag: Herstellerrabatt und Apothekenrabatt (1,80 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, 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 zwei 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 3-19 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® (N3, 100 Retardkapseln) und Imbun® 1.000 mg (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® enthält 100 Retardkapseln, mit jeweils 150 mg Wirkstoff. Für diese Packung ist ein Festbetrag von 15,92 Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatten geregelt. Für eine Packung Imbun® 1.000 mg (N3, 100 Filmtabletten) ist ein Festbetrag von 16,22 Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatten 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 3-19
Am häufigsten verschriebener Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse	Diclofenac Ibuprofen	Tabelle 3-22
Leitpräparate mit Packungsgröße	Rewodina Uno® (100 Retardkapseln) Imbun® 1000 mg (100 Filmtabletten)	Tabelle 3-25
Tagesdosis	Rewodina Uno® (100 Retardkapseln): 150 mg Imbun®: 1.200 mg	Tabelle 3-23
Festbeträge	Rewodina Uno® (100 Retardkapseln): 18,30 Euro Imbun®: 18,02 Euro	Tabelle 3-25
Festbeträge nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Rewodina Uno® (100 Retardkapseln): 15,92 Euro Imbun®: 16,22 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: 15,92 Euro / (100 Retardtabletten x 100 mg/Retardtabletten) = 0,001592 Euro pro mg. Die Tagestherapiekosten lassen sich dann berechnen, indem die Kosten pro mg Wirkstoff mit der Tagesdosis multipliziert werden: 0,001592 Euro pro mg x 150 mg pro Tag = 0,24 Euro pro Tag.

Die Tagestherapiekosten des Wirkstoffs Ibuprofen lassen sich anhand des Leitpräparats Imbun® 1000 mg (100 Filmtabletten) analog bestimmen und betragen 0,19 Euro pro Tag.

Die Tagestherapiekosten der Wirkstoffklasse Antiphlogistika und Antirheumatika werden aus den Tagestherapiekosten der Wirkstoffe Diclofenac und Ibuprofen gemittelt: (0,24 Euro pro Tag + 0,19 Euro pro Tag) / 2 = 0,22 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: 0,22 Euro pro Tag x 50 % der Patienten x 30 Tage = 3,30 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 3-9: Infokasten - Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse 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 mCRC 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	1,32 €	0,46 €	16,95 €
A02	Ulku­stherapeu­tika	30-100 %	30-30 ^f	0,24 €	2,16 €	7,20 €
A03	Spasmolytika	10-35,8 %	1-30	2,43 €	0,24 €	26,10 €
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	16,8-90 %	2-30	13,76 €	4,62 €	371,52 €
A06	Laxantien	40-70 %	30-30 ^f	6,12 €	73,44 €	128,52 €
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	30-61,7 %	3-20	0,93 €	0,84 €	11,48 €
B01	Antithrombotische Mittel	10-40 %	30-30 ^f	14,26 €	42,78 €	171,12 €
B02	Antihämorrhagika	0-9,375 %	0-30	5,06 €	0,00 €	14,23 €
B03	Antianämika	5-20 %	2-30	64,06 €	6,41 €	384,36 €
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	5 -60 %	1-5	103,05 €	5,15 €	309,15 €
D02	Emmolientia und Hautschmerzmittel	0-20 %	0-30	0,65 €	0,00 €	3,90 €
D07	Corticosteroide	5-90 %	7-30	0,70 €	0,25 €	18,90 €

J01	Antibiotika (system. Anwendung)	5-60,9 %	0 ^g -30	2,10 €	0,01 €	38,37 €
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	0-50 %	0-30	0,22 €	0,00 €	3,30 €
N02	Analgetika	60-113,7 %	30-30 ^f	0,95 €	0,00 €	32,40 €
N05	Psycholeptika	10-50,8 %	10-30	0,91 €	2,73 €	13,87 €
N06	Psychoanaleptika	0-40 %	30-30 ^f	0,26 €	0,00 €	3,12 €
R06	Antihistaminika (system. Anwendung)	0-12,1 %	0-30	22,38 €	0,00 €	81,24 €
Gesamtkosten pro Monat					139,09 €	1.635,73 €
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. 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 Tag im Monat).						

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

Monatliche Therapiekosten weiterer Maßnahmen unter BSC

Sechs von sieben Fachexperten haben eine enterale Ernährung als eine relevante weitere Maßnahme im Rahmen von BSC bei Patienten mit mCRC genannt, jedoch nur ein Fachexperte 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 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	0,278 €
Kosten in Euro, pro Tag ^c				4,45 €
Kosten in Euro, pro Monat und Patient, Minimum - Maximum ^d				0 €-80,06 €
a: Die Suche wurde auf der Webseite www.medizinfuchs.de durchgeführt. Diese Webseite vergleicht Preise von Medizinprodukten zwischen 180 Versandapotheken. Zeitpunkt der Recherche ist der 23.08.2013 Uhr. Der niedrigste Preis beträgt 0,278 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 (66) 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 GKV tatsächlichen entstehenden Kosten der enteralen 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 im Rahmen der mCRC-Therapie zwischen 143,81 und 1.902,47 Euro ohne Berücksichtigung gesetzlicher Rabatte bzw. zwischen 139,09 und 1.715,79 Euro im Monat unter Berücksichtigung der Rabatte. Die folgende Tabelle 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	143,81	1.822,41	139,09	1.635,73

Enterale Ernährung unter BSC	0,00	80,06	0,00	80,06
Gesamtkosten von BSC	143,81	1.902,47	139,09	1.715,79

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

Tabelle 3-29: 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	Leberfunktionstest: ALT (GPT), AST (GOT), Gamma-GT, Bilirubin	alle 2 Wochen in den ersten 2 Monaten, danach monatlich	14
		Blutdruckmessung	vor Ersteinnahme 1x Blutdruckmessung	1
		Kreatinin im Serum	vor Ersteinnahme 1x Bestimmung	1

	Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie		des Kreatinin im Serum	
BSC		entfällt	entfällt	entfällt

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 Fachinformationen von Regorafenib entnommen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Regorafenib sind:

- Leberfunktionstest (ALT, AST, Bilirubin und Gamma-GT) alle 2 Wochen in den ersten 2 Monaten, danach monatlich,
- vor der Ersteinnahme 1x Blutdruckmessen,
- vor der Ersteinnahme 1x Bestimmung der Kreatinin im Serum⁵

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. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (Regorafenib)	Kosten pro Einheit in Euro
Blutdruckmessung	0,00 ^a
Leberfunktion: ALT (GPT)	0,25
Leberfunktion: AST (GOT)	0,25
Leberfunktion: Gamma-GT	0,25

⁵ Da keine Angaben zur Häufigkeit der Bestimmung der Kreatinin im Serum in der Fachinformation gemacht worden sind, wird von einer Anwendung zur Prüfung der Ausgangssituation ausgegangen. Dies erfolgt einmalig vor der Ersteinnahme von Regorafenib.

Leberfunktion: Bilirubin	0,25
Kreatinin im Serum	0,25
Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 7/2013, erstellt am 22.07.2013(67) 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 2013 berechnet (67). 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 Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT): 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 €

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), Gamma-GT, Bilirubin	14,00 € (=4x0,25x14)	138.166 €
		Blutdruckmessung	0,00 € ^a	0,00 €
		Kreatinin im Serum	0,25 €	2.467,25 €
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 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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	Regorafenib: max. 68.915,21 € (13x5.301,17 €) ^b	Regorafenib: max. 680.124.207,49 €

	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	Kosten zusätzlicher Leistungen: 14,25 €	Kosten zusätzlicher Leistungen: 140.633,25 €
		Kosten von BSC: 1.669,08 € bis 20.589,48 €	Kosten von BSC: 16.472.150,52 € bis 203.197.578,12 € ^{b, c}
		Gesamt: 70.598,54 € bis 89.518,94 €	Gesamt: 696.736.991,26 € bis 883.462.418,86 €
BSC		Therapiekosten: 1.669,08 € bis 20.589,48 €	Therapiekosten: 16.472.150,52 € bis 203.197.578,12 €
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 3.2.4, 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 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 161.225.214,75 € und 209.682.991,47 €.			

Die in Tabelle 3-13 berechnete Anzahl von 9.869 Patienten wurde für die Quantifizierung der Jahrestherapiekosten zur Lasten der GKV verwendet. Es werden keine getrennte 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).

Die GKV-Jahrestherapiekosten der Regorafenib-Behandlung würden sich bei einer Hochrechnung auf 13 Zyklen auf 680.124.207,49 € für die gesamte Zielpopulation summieren. Dazu kämen Kosten für erforderliche zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 140.633,25 € und Kosten von BSC zwischen 16.472.150,52 € bis 203.197.578,12 € im Jahr. Somit würden sich die entstehenden Jahrestherapiekosten von Regorafenib + BSC auf 696.736.991,26 € bis 883.462.418,86 € belaufen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care würden sich bei einer Hochrechnung auf 12 Monate Jahrestherapiekosten zwischen 16.472.150,52 € und 203.197.578,12 € für die Zielpopulation ergeben.

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 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 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 161.225.214,75 € und 209.682.991,47 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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 mCRC äußerst schwierig; die folgenden Angaben sind daher mit Vorsicht zu betrachten.

BSC wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV 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 der Patienten mit Kontraindikationen sowie der Anteil der Therapieabbrüche nicht abgeschätzt werden.

Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

Die Zielpopulation von Regorafenib umfasst Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, d. h. im UICC-Stadium IV, die alle evidenzbasierten etablierten Therapieoptionen

⁶ Die durchschnittliche Dauer der Behandlung aus der CORRECT-Studie beträgt 2,8 Monate (84 Tage), was 3 Behandlungszyklen von 28 Tagen entspricht.

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 9.869 GKV-Patienten mit mCRC 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 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 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-Leitlinie Regorafenib als Therapie der Wahl empfohlen (68, 69). In der NCCN-Leitlinie wird, im Falle einer zweiten oder dritten Progression der Erkrankung nach Behandlung mit anderen Therapien, BSC neben Regorafenib empfohlen (68).

In der CORRECT-Studie wurde nachgewiesen, dass Regorafenib in der Verlängerung der Überlebenszeit einer Therapie mit BSC statistisch signifikant überlegen ist. 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.

Unter diesen Annahmen kann man davon ausgehen, dass Regorafenib Versorgungsanteile von BSC in den nächsten Jahren übernimmt. Aktuelle Annahmen gehen von einem steigenden – jedoch nicht quantifizierbaren – Marktanteil von Regorafenib in den kommenden Jahren aus. Diese Entwicklung zeigt sich auch in den Vorhersagen einer intern durchgeführten Marktforschungsanalyse.

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 nicht Rechnung getragen.

Da keine epidemiologischen Daten zu den Kontraindikationen, unter anderem zu Komedikationen und zu 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 frühzeitig abbricht, wird der CORRECT-Studie entnommen.

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

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

- radiologisch nachgewiesene Progression der Erkrankung (315 Patienten bzw. 62,4 %),
- unerwünschtes Ereignis aufgrund einer Progression der klinischen Erkrankung (43 Patienten bzw. 8,5 %),
- unerwünschtes Ereignis, 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 %).

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

- Tod (41 Patienten bzw. 8,2 %),
- *Lost to follow-up* (20 Patienten bzw. 4,0 %),
- Rücknahme der Einwilligung (8 Patienten bzw. 1,6 %),
- unerwünschtes Ereignis (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 haben die Studie während der Follow-up-Periode zur Untersuchung der Überlebenszeit frühzeitig abgebrochen. 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 2013 erwarteten geringen Versorgungsanteils von 3% (296 Patienten) reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen GKV-relevanten Jahrestherapiekosten für 2013 auf 20.403.120,16 €. Da die steigende Tendenz des Marktanteils von Regorafenib nicht quantifizierbar ist, können auch die in den kommenden Jahren entstehenden Kosten für die GKV nicht berechnet werden.

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 2,8 Monate (3 Behandlungszyklen⁷) 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 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für den Versorgungsanteil in 2013 (3% der Zielpopulation) Kosten zwischen 4.835.612,88 € und 6.289.002,48 €. Da die steigende Tendenz des Marktanteils von Regorafenib nicht quantifizierbar ist, können auch hier 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 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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 (siehe Modul 5).

Jahrestherapiekosten

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

Für die aus den Expertenbefragungen ermittelten Wirkstoffe, die im Rahmen von BSC verschrieben werden, 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.

⁷ Die durchschnittliche Dauer der Behandlung aus der CORRECT-Studie beträgt 2,8 Monate (84 Tage), was 3 Behandlungszyklen von 28 Tagen entspricht.

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 Bunds und die Fachinformationen aus dem Fachinfo-Service über die ROTE LISTE® herangezogen (65, 70). Die Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge und Darreichungsformen der einzelnen Präparate wurden aus der Lauer-Taxe-Datenbank (online Version) entnommen (71). 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 (71).

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der enteralen Ernährung im Rahmen von BSC

Zur Ermittlung der Kosten der enteralen Ernährung verschiedener Hersteller wurde eine Handrecherche mit der Preisvergleichswebseite www.medizinfuhs.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 mCRC wird in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

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

Quelle	Erhaltene Information
Gelbe Liste (72)	Name der Wirkstoffe / ATC-Codes
Fachinfo-Service über ROTE LISTE® (65)	Fachinformationen
Pharmnet.Bund – Arzneimittel-Informationssystem (70)	Fachinformationen
Lauer-Taxe-Datenbank (71)	Packungsgröße, Abgabeform, Apothekenverkaufspreise, Festbeträge, gesetzliche Rabatte
Handrecherche	Apothekenverkaufspreise der enteralen Ernährung

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 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.
2. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg. 2013.
3. Dermapharm AG. Fachinformation Ampho-Moronal®. 2011.
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation Pantoprazol-ratiopharm ® 40 mg Injektionslösung. 2011.

5. Nycomed GmbH. Fachinformation Pantozol® i.v. 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2011.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation BS-ratiopharm 20 mg/ml Injektionslösung. 2009.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Buscopan® Ampullen 20 mg/1 ml, Injektionslösung; Buscopan® Injektionsflasche 200mg/10 ml, Injektionslösung. 2011.
8. GRY-Pharma GmbH. Fachinformation 1. Bezeichnung der Arzneimittel Ondansetron-GRY 4 mg Filmtabletten; Ondansetron-GRY 8 mg Filmtabletten. 2006.
9. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung. 2007.
10. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Zofran® Lösung 4mg/5ml. 2012.
11. ratiopharm GmbH. Fachinformation Loperamid-ratiopharm ® 2 mg Filmtabletten. 2011.
12. Norgine B.V. Fachinformation MOVICOL® V. 2011.
13. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation IMODIUM®, 2mg Hartkapseln; IMODIUM® LINGUAL, 2mg Plättchen (Lyophilisat zum Einnehmen); IMODIUM® N, 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2012.
14. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Lop-Dia®. 2009.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg Fertigspritzen. 2011.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane® 20 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis; Clexane® 40 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis. 2011.
17. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Cyklokapron® 500mg Filmtabletten. 2011.
18. PHARMACIA GmbH. Fachinformation CYKLOKAPRON®-INJEKTIONS-LÖSUNG. 2010.
19. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG. Fachinformation Abseamed®. 2012.
20. Roche Pharma AG. Fachinformation NeoRecormon ® Multidose 50.000 I.E. Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (5.000 I.E./ml). 2011.
21. CT Arzneimittel GmbH. Fachinformation Biopoin®. 2012.
22. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation SILAPO®. 2011.
23. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
24. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ciprofloxacin-ratiopharm® 100/250/500/750 mg Filmtabletten. 2012.
25. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml / 200 mg/100 ml / 400 mg/200ml Infusionslösung. 2008.
26. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Ciprobay Saft 5%. 2009.
27. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Ciprobay Saft 10%. 2009.
28. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Voltaren® Plus 50 mg/50 mg Filmtabletten. 2012.
29. Novartis Consumer Health GmbH. Fachinformation Voltaren® Emulgel®. 2012.
30. Almirall S.A. Fachinformation Solaraze® 3% Gel. 2012.
31. Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH. Fachinformation Diclo KD 75 akut. 2009.
32. ratiopharm GmbH. Fachinformation Diclofenac-ratiopharm®. 2010.

33. ratiopharm GmbH. Fachinformation Diclofenac-ratiopharm® Lösung bei Migräne. 2010.
34. PHARMACIA GmbH, PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Arthotec® forte. 2012.
35. ratiopharm GmbH. Fachinformation Diclofenac-ratiopharm® 50 mg Disperstabletten. 2009.
36. CT Arzneimittel GmbH. Fachinformation Diclo-CT 50 mg Trinktabletten. 2012.
37. Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH. Fachinformation Ibu KD® 800 mg. 2010.
38. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Imbun® Zäpfchen. 2012.
39. Winthrop Arzneimittel GmbH. Fachinformation Ibuflam® 4 %. 2012.
40. DOLORGIET GmbH & Co. KG. Fachinformation Dolgit® 200/400. 2010.
41. RIEMSER Arzneimittel AG. Fachinformation PAINBREAK®, 20 mg, Brausetabletten. 2009.
42. Mundipharma GmbH. Fachinformation Sevredol® 10 mg/20 mg. 2011.
43. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capros® akut 5/10/20/30 mg Kapseln. 2010.
44. Grünenthal GmbH. Fachinformation M-long® 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg Hartkapseln, retardiert. 2011.
45. TEVA GmbH. Fachinformation Morphinsulfat-GRY® Injektionslösung/Infusionslösung. 2012.
46. Archimedes Pharma Germany GmbH. Fachinformation Oramorph® EDB Lösung zum Einnehmen. 2008.
47. Mundipharma GmbH. Fachinformation MST® 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat. 2011.
48. Mundipharma GmbH. Fachinformation MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma®. 2011.
49. Mundipharma GmbH. Fachinformation MSR 10/20/30 mg Mundipharma®. 2011.
50. Merck Serono GmbH. Fachinformation Morphin Merck Tropfen 0,5 %/2%. 2010.
51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgine®. 2011.
52. ratiopharm GmbH. Fachinformation Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten. 2011.
53. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Tavor® pro injectione 2 mg. 2012.
54. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Tavor 1,0/2,5 mg Expidet. 2011.
55. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Tavor®. 2010.
56. ratiopharm GmbH. Fachinformation Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung. 2012.
57. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Haldol-Janssen® Tropfen zum Einnehmen, 2 mg/ml Lösung. 2011.
58. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Saroten® Tabs 50 mg. 2010.
59. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Amitriptylin-neuraxpharm 25/50/75 mg retard Hartkapseln, retardiert. 2011.
60. Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation Syneudon® 50 mg. 2012.
61. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Fenistil® Injektionslösung. 2010.
62. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2009; Available from: <https://http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
63. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Imbun® 500 mg Filmtabletten. 2012.

64. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung. 2013; Available from: http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp.
65. Rote Liste® Service GmbH. ROTE LISTE®-Online. 2013 [14.03.2013]; Available from: <http://www.rote-liste.de/>.
66. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fresubin® original DRINK. 2013 [13.08.2013]; Available from: http://www.fresenius-kabi.de/fresubin_original_drink.htm.
67. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM). 2013 [14.08.2013]; Available from: <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm>.
68. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer - Version 2.2013. 2013.
69. 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.
70. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem. 2013; Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>.
71. WEBAPO® LAUER-Taxe [database on the Internet]. 2013. Available from: <http://www.lauer-fischer.de>.
72. 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 (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 (siehe 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

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.

Quelle: (1)

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

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.

Quelle: (1)

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).

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 (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (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).

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (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 (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 (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 (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 (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 und -fisteln berichtet (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 (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 die Therapie 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 Erythrodyssäthesiesyndrom und Exantheme stellen die am häufigsten beobachteten dermatologischen Nebenwirkungen mit Stivarga® dar (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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) 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) 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/1,73m²) 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, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich (Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für die Anwendung von Regorafenib bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe liegen nur begrenzte Daten vor.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Nicht zutreffend, 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.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Sicherheitsproblem	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung ausreichend?	Falls ja, bitte die Beschreibung der Routinemaßnahme und die Begründung angeben.
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere medikamenteninduzierte Leberschädigung (DILI)	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, und Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Unterabsatz „Dosisänderung“: Bei Patienten, die mit Stivarga® behandelt wurden, wurden häufig abnorme Leberfunktionswerte (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin) beobachtet. Bei einem geringen Teil der Patienten wurden schwerwiegende Anomalien der Leberfunktionswerte (Grad 3 bis 4) und Leberfunktionsstörungen mit klinischer Manifestation (einschließlich tödlicher Folgen) beobachtet (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Es wird empfohlen, Untersuchungen der Leberfunktionswerte (ALT, AST und Bilirubin) vor Therapiebeginn mit Stivarga® durchzuführen und in den ersten zwei Behandlungsmonaten engmaschig zu überwachen (mindestens alle zwei Wochen). Anschließend sollten sie mindestens einmal monatlich und bei klinischer Indikation regelmäßig kontrolliert werden. Regorafenib ist ein UGT1A1-Hemmer (siehe Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Bei Patienten mit Morbus Meulengracht kann es zu einer leichten indirekten Hyperbilirubinämie (nicht konjugiertes Bilirubin) kommen. Bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktionswerte, die auf die Behandlung mit Stivarga® zurückgeführt wird (d. h. es gibt keine Hinweise auf eine andere Ursache wie beispielsweise eine posthepatische Cholestase oder eine Krankheitsprogression), sollten die Empfehlungen der folgenden Tabelle hinsichtlich

		der Dosisänderung und Überwachung eingehalten werden. <u>Empfohlene Maßnahmen bei arzneimittelbedingten Anomalien der Leberfunktionswerte:</u> AST und/oder ALT $\leq$ 5-fache der oberen Normgrenze (ONG) (maximal Grad 2) Bei jedem Auftreten: Setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® fort und kontrollieren Sie die Leberfunktionswerte wöchentlich, bis die Transaminasen auf unter das 3-fache der ONG oder den Ausgangswert zurückgegangen sind. AST und/oder ALT $>$ 5-fache ONG und $\leq$ das 20-fache der ONG (Grad 3) Beim ersten Auftreten: Setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® vorübergehend ab und kontrollieren Sie die Leberfunktionswerte wöchentlich, bis die Transaminasen auf unter das 3-fache der ONG oder den Ausgangswert zurückgegangen sind. Weiterbehandlung: Wenn der potenzielle Nutzen der Weiterbehandlung mit Stivarga® größer als das Risiko einer Hepatotoxizität ist, setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® fort und reduzieren Sie die Dosis um eine Tablette (40 mg) und kontrollieren Sie mindestens 4 Wochen lang wöchentlich die Leberfunktionswerte. Erneutes Auftreten: Setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® endgültig ab. AST und/oder ALT $>$ 20-fache ONG (Grad 4) Beim ersten Auftreten: Setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® endgültig ab. AST und/oder ALT $>$ 3-fache ONG (Grad 2 oder höher) und gleichzeitig Bilirubin $>$ 2-fache ONG Beim ersten Auftreten: Setzen Sie die Behandlung mit Stivarga® endgültig ab und kontrollieren Sie die Leberfunktionswerte wöchentlich, bis zur Normalisierung oder zum Rückgang auf die Ausgangswerte. Ausnahme: Patienten mit Morbus Meulengracht, bei denen es zu einer Erhöhung der Transaminasen gekommen ist, sollten so behandelt werden, wie für die entsprechende Erhöhung von ALT und/oder AST empfohlen. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Regorafenib wurde bei Patienten mit vorbestehender mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) nicht untersucht. Stivarga® sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.
--	--	--

		Unterabsatz „Patienten mit Leberfunktionsstörung“). <u>Begründung:</u> Da eine schwere DILI durch regelmäßige Kontrollen und ein zeitnahes Absetzen des Arzneimittels insbesondere in den ersten 2 Behandlungsmonaten, in denen die meisten Ereignisse auftraten, sehr wahrscheinlich vermieden werden kann und regelmäßige Laborkontrollen ein fester Bestandteil der onkologischen Praxis sind, wird die detaillierte Anleitung der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Ischämische kardiale Ereignisse	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stivarga® wurde mit einer erhöhten Inzidenz myokardialer Ischämien und Infarkte in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Patienten mit instabiler Angina pectoris oder neu aufgetretener Angina pectoris (innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Stivarga®), einem frischen Myokardinfarkt (innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Stivarga®) und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse 2 (Klassifikation gemäß New York Heart Association) oder höher wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte sollten hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine kardiale Ischämie und/oder ein Herzinfarkt auftreten, wird empfohlen, Stivarga® bis zum Rückgang der Symptome abzusetzen. Die Entscheidung zur Fortsetzung der Therapie mit Stivarga® sollte nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens und Risikos im Einzelfall getroffen werden. Stivarga® sollte endgültig abgesetzt werden, wenn es zu keiner Rückbildung kommt. <u>Begründung:</u> Da die ischämische Herzkrankheit bei onkologischen Patienten eine häufige Begleiterkrankung ist und es allgemein anerkannte klinische Leitlinien zu Überwachung, Diagnostik und Behandlung von ischämischen kardialen Ereignissen gibt (einschließlich bei der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)), werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der

		Fachinformation als ausreichend erachtet.
Hypertonie und hypertensive Krise	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stivarga® wurde mit einer erhöhten Inzidenz der arteriellen Hypertonie in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Vor Behandlungsbeginn mit Stivarga® sollte der Blutdruck kontrolliert werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck zu überwachen und eine Hypertonie nach der gängigen medizinischen Praxis zu behandeln. In Fällen von schwerer oder persistierender Hypertonie trotz adäquater medikamentöser Behandlung sollte nach Ermessen des Arztes die Behandlung vorübergehend abgesetzt und/oder die Dosis reduziert werden. Bei einer hypertensiven Krise sollte die Behandlung abgesetzt werden. <u>Begründung:</u> Eine Hypertonie im Zusammenhang mit Stivarga® ist einfach zu diagnostizieren und lässt sich mit gängigen Antihypertonika adäquat behandeln. Da es sich außerdem um eine häufige Nebenwirkung von Wirkstoffen handelt, die sich gegen VEGF richten, sind Onkologen mit ihrer Behandlung vertraut. Daher wird die Anleitung in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Blutung	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stivarga® wurde mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungsereignissen in Verbindung gebracht, von denen einige tödlich ausgingen (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Bei Patienten mit Erkrankungen, die eine Prädisposition für Blutungen darstellen, und bei Patienten, die Antikoagulanzen (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder andere Medizinprodukte erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen, sollten das Blutbild und die Gerinnungsparameter überwacht werden. Bei schweren Blutungen, die einen medizinischen Noteingriff erfordern, sollte erwogen werden, Stivarga® dauerhaft abzusetzen. <u>Begründung:</u> Da die meisten Blutungen eine häufige klassenbedingte Nebenwirkung von antiangiogenen Wirkstoffen gegen verschiedene Malignome ist, sind die behandelnden Ärzte mit der Überwachung der relevanten Laborparameter und dem erforderlichen Absetzen der Behandlung

		bei einer Blutung vertraut. Daher werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Hand-Fuß-Haureaktion	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Die Hand-Fuß-Hautreaktion (HFSR oder auch palmar-plantare Erythrodysästhesie) und Hautausschlag sind die dermatologischen Nebenwirkungen, die unter Stivarga® am häufigsten beobachtet werden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Zu den Maßnahmen zur Vermeidung einer HFSR zählen die Kontrolle der Schwielen, die Verwendung von Schuhpolsterungen und Handschuhen, um Druckbelastungen der Sohlen und Handflächen zu vermeiden. Die Behandlung der HFSR kann die Anwendung von keratolytischen Cremes (z. B. Cremes auf der Basis von Harnstoff, Salicylsäure oder Alphahydroxylsäure, die sparsam auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden) und Feuchtigkeitscremes (zur freien Anwendung) zur Symptomlinderung beinhalten. Es sollten Dosisreduktionen und/oder ein vorübergehendes Absetzen oder, in schweren oder persistierenden Fällen, ein permanentes Absetzen von Stivarga® erwogen werden (siehe Abschnitt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“, Unterabsatz „Dosisänderung“). <u>Begründung:</u> Die HFSR ist im Allgemeinen eine gering bis mittelgradig ausgeprägte Nebenwirkung und tritt bei Patienten, die mit Inhibitoren der Tyrosinkinase behandelt werden, die sich gegen mehrere Tyrosinkinasen richten, häufig auf, sodass Onkologen mit ihrer Behandlung vertraut sind. Daher wird die Anleitung in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: In Verbindung mit der Behandlung mit Stivarga® wurde über das Posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) berichtet (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Zu den Zeichen und Symptomen des PRES zählen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, ein veränderter Gemütszustand, Sehstörungen oder Rindenblindheit mit oder ohne gleichzeitige Hypertonie. Die Diagnose PRES erfordert eine Bestätigung durch bildgebende Verfahren des

		Gehirns. Bei Patienten, bei denen es zu einem PRES kommt, werden das Absetzen von Stivarga®, eine Behandlung der Hypertonie und eine supportive medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen. <u>Begründung:</u> Da PRES selten auftritt und die Behandlungsstrategie hauptsächlich in einer adäquaten Blutdruckeinstellung besteht, die als wichtiges Risiko gilt, werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
GI-Perforation und -Fisteln	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Bei Patienten, die mit Stivarga® behandelt wurden, wurde über GI-Perforationen und -Fisteln berichtet. Derartige Ereignisse sind auch als häufige krankheitsbedingte Komplikationen bei Patienten mit intraabdominalen Malignomen bekannt. Bei Patienten, bei denen es zu einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel kommt, sollte Stivarga® abgesetzt werden. <u>Begründung:</u> Derzeit gibt es klinische Hinweise dafür, dass das Risiko einer GI-Perforation und -Fistel bei Patienten, die mit Regorafenib behandelt werden, leicht erhöht ist. Außerdem gelten diese Komplikationen als Komplikationen intraabdomineller Malignome, sodass die behandelnden Ärzte mit der notwendigen klinischen Überwachung und adäquaten medizinischen und chirurgischen Behandlung dieser Ereignisse vertraut sind. Daher werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Aufnahme von Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse in die Häufigkeitskategorie „selten“. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
Wichtige potenzielle Risiken		
Wundheilungsstörungen	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u>

		Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Da Medizinprodukte mit antiangiogener Wirkung die Wundheilung unterdrücken oder beeinträchtigen können, wird bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, aus Sicherheitsgründen ein vorübergehendes Absetzen von Stivarga® empfohlen. Die Entscheidung der Fortsetzung der Behandlung mit Stivarga® nach einem größeren chirurgischen Eingriff sollte auf der Grundlage der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden. <u>Begründung:</u> Die klinische Datenlage zur potenziellen Verursachung von Wundheilungsstörungen durch Regorafenib ist derzeit noch dünn. Da dieses Risiko in Verbindung mit antiangiogenen Wirkstoffen angegeben wird, sind die behandelnden Ärzte mit der erforderlichen Sicherung einer adäquaten Wundheilung vor Beginn und Wiederaufnahme der Behandlung vertraut. Daher werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Keine. <u>Begründung:</u> Da es derzeit keine bestätigten Fälle von ILD und keinen Beleg für einen Zusammenhang mit Regorafenib gibt, werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung derzeit als ausreichend erachtet.
Vorhofflimmern	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Keine. <u>Begründung:</u> Da die Gesamtinzidenz in der klinischen Regorafenib-Studie niedrig war, die meisten Fälle nicht schwerwiegend waren und es unklar ist, ob das Risiko unter Regorafenib eindeutig erhöht ist, werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung derzeit als ausreichend erachtet.
Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Gebärfähige Frauen müssen darüber informiert

		werden, dass Regorafenib den Fetus schädigen könnte. Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer sollten während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Daten über die Anwendung von Regorafenib bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Der Wirkmechanismus von Regorafenib lässt darauf schließen, dass es bei einer Anwendung während der Schwangerschaft den Fetus schädigen könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Stivarga® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist, und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und des Risikos für den Fetus. Es ist nicht bekannt, ob Regorafenib bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten gehen Regorafenib bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch über. Ein Risiko für den gestillten Säugling ist nicht auszuschließen. Regorafenib kann das Wachstum und die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen. Während der Behandlung mit Stivarga® darf daher nicht gestillt werden. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
Nierenversagen	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Keine. <u>Begründung:</u> Derzeit gibt es keine bestätigten Fälle von Nierenversagen und keinen Beleg für einen Zusammenhang mit Regorafenib. Die Gesamtinzidenz in der klinischen Regorafenib-Studie war mit der von Patienten vergleichbar, die mit Placebo behandelt wurden.
Phototoxizität	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Keine. <u>Begründung:</u> Die Gesamtinzidenz in der klinischen Regorafenib-Studie war mit der von Patienten vergleichbar, die mit Placebo behandelt wurden. Alle Fälle waren nicht schwerwiegend.
Wichtige fehlende Informationen		
Sicherheit bei schwerer Leberinsuffizienz	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der

		Anwendung: Stivarga® wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. In klinischen Studien wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) und mit normaler Leberfunktion festgestellt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da nur wenige Daten für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) vorliegen und Regorafenib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) nicht untersucht wurde, können hierfür keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der Gesamtverträglichkeit empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Stivarga® wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C), da Stivarga® bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde. Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stivarga® wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der Gesamtverträglichkeit empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.2). Die Anwendung von Stivarga® wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C), da Stivarga® bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde und die Exposition bei dieser Patientengruppe erhöht sein könnte. Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften: Die Exposition von Regorafenib und seiner Metaboliten M-2 und M-5 ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) mit der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Die wenigen Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) weisen darauf hin, dass die Exposition nach einer Einzeldosis von 100 mg Regorafenib ähnlich hoch ist wie bei Patienten mit einer normalen Leberfunktion. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor. Da Stivarga® hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, könnte die Exposition bei dieser Patientengruppe erhöht sein. <u>Begründung:</u> Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind von den klinischen Studien mit Regorafenib
--	--	--

		ausgeschlossen. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
Sicherheit bei Kindern	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Eine relevante Anwendung von Stivarga® bei Kindern findet für die Indikation des metastasierten kolorektalen Karzinoms nicht statt. <u>Begründung:</u> Das Mindestalter für den Einschluss in die klinischen Studien mit Regorafenib betrug 18 Jahre. Außerdem ist das kolorektale Karzinom bei Kindern ausgesprochen selten. Daher werden die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation als ausreichend erachtet.
Sicherheit bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stivarga® wurde mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardischämien und -infarkten in Verbindung gebracht. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder neu aufgetretener Angina pectoris (innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Stivarga®), einem frischen Myokardinfarkt (innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Stivarga®) und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse 2 (Klassifikation gemäß New York Heart Association) oder höher wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte sollten hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine kardiale Ischämie und/oder ein Herzinfarkt auftreten, wird empfohlen Stivarga® bis zum Rückgang der Symptome abzusetzen. Die Entscheidung zur Fortsetzung der Therapie mit Stivarga® sollte nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens und Risikos im Einzelfall getroffen werden. Stivarga® sollte endgültig abgesetzt werden, wenn es zu keiner Rückbildung kommt. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden

		als ausreichend erachtet.
Schwere Niereninsuffizienz	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: <u>Niereninsuffizienz</u> In klinischen Studien wurden keine relevanten Unterschiede bei Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR, von 60-89 ml/min/1,73 m²) und Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) keinen Expositionsunterschied. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) liegen keine klinischen Daten vor. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
Wechselwirkung mit Antibiotika	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> <u>Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</u> <u>Antibiotika</u> Das Konzentration-Zeit-Profil zeigt, dass Regorafenib und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen können (siehe auch Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Gabe von Antibiotika, die die Darmflora beeinflussen können, können den enterohepatischen Kreislauf von Regorafenib beeinflussen und zu einer niedrigeren Exposition von Regorafenib führen. Die klinische Relevanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt. Sie können jedoch zu einer verminderten Wirksamkeit von Regorafenib führen. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
Wechselwirkung mit BCRP-Substraten	Ja	<u>Patienten- und Fachinformation:</u> Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

		<u>Substrate des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) und P-Glykoproteins</u> In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein Inhibitor von BCRP (IC50-Wert von ca. 40-70 Nanomolar) und P-Glykoprotein (IC50-Wert von ca. 2 Nanomolar) ist. Die gleichzeitige Gabe von Regorafenib kann die Plasmakonzentrationen gleichzeitig gegebener BCRP-Substrate wie Methotrexat oder P-Glykoprotein-Substrate wie Digoxin erhöhen. <u>Begründung:</u> Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und die Angaben in der Fachinformation werden als ausreichend erachtet.
--	--	--

Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen

Die Routine-Pharmakovigilanz wird für Stivarga® entsprechend den Pharmakovigilanz-Verfahren durchgeführt, die bei Bayer Pharma AG hinterlegt sind. Diese Routinemaßnahmen beinhalten die Erhebung, Nachkontrolle, Auswertung und beschleunigte Berichterstattung einzelner Fälle, das laufende Monitoring und die Signalprüfung, die Erstellung regelmäßig aktualisierter Berichte zur Sicherheit (PSUR) und gegebenenfalls die Einleitung von Änderungen der Fach- und Patienteninformation. Sie sind in den Standardarbeitsanweisungen beschrieben.

Tabelle 3-37: Übersicht über die Sicherheitsprobleme und geplanten Pharmakovigilanzmaßnahmen

Sicherheitsproblem	Geplante Maßnahme(n)
Wichtige identifizierte Risiken:	
Schwere medikamenteninduzierte Leberschädigung (siehe Abschnitt 1.5.2.1.1) Ischämische kardiale Ereignisse (siehe Abschnitt 1.5.2.1.2) Hypertonie und hypertensive Krise (siehe Abschnitt 1.5.2.1.3) Blutung (siehe Abschnitt 1.5.2.1.4) Hand-Fuß-Hautreaktion (HFSR) (siehe Abschnitt 1.5.2.1.5) Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 1.5.2.1.6) GI-Perforation und -Fisteln (siehe Abschnitt 1.5.2.1.7) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wurde eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben.

(TEN) (siehe Abschnitt 1.5.2.1.8)	
Wichtige potenzielle Risiken:	
Wundheilungsstörungen (siehe Abschnitt 1.5.2.2) Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 1.5.2.2.2)	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wurde eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben.
Vorhofflimmern (siehe Abschnitt 0)	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wurde eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben. Es wurde Studie 15808 begonnen. Studientitel: Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie von Regorafenib plus beste Supportivbehandlung (BSC) gegen Placebo plus BSC bei asiatischen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC), bei denen es nach der Standardtherapie zu einer Progression gekommen ist (CONCUR). Im Rahmen dieser Studie werden anhand von Ereignisberichten und EKG-Überwachung Inzidenz und Schweregrad des Vorhofflimmerns näher beschrieben, und es soll bestätigt werden, dass das Risiko bei mit Regorafenib behandelten Patienten größer als bei mit Placebo behandelten Patienten ist. Studienzweck: Wirksamkeit und Sicherheit
Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie (siehe Abschnitt 1.5.2.2.4)	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz des und laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt.
Nierenversagen (siehe Abschnitt 1.5.2.2.5)	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wurde eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben.
Phototoxizität (siehe Abschnitt 1.5.2.2.6)	Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wurde eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben.
Wichtige fehlende Informationen:	
Sicherheit bei schwerer Leberinsuffizienz	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des

	laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt.
Sicherheit bei Kindern	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt.
Sicherheit bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Es wird eine unverblindete Phase-IIIb-Studie mit bis zu 3.000 Patienten mit metastasiertem CRC begonnen (Studie 15967, Eudra CT: 2011-005836-25). Im Rahmen dieser Studie werden Inzidenz und Schweregrad dieser Risiken anhand von Ereignisberichten und Laborüberwachungen näher beschrieben. Kardiale Sicherheitsstudie 14814 – LVEF-Langzeitergebnisse: Diese Studie liefert Daten zu LVEF-Langzeitergebnissen über 2 Behandlungszyklen hinaus, die zum Zeitpunkt des abschließenden klinischen Studienberichts (CSR) noch nicht vorlagen, da die LVEF-Messungen noch laufen: Ab Zyklus 3 werden beginnend mit Zyklus 5 alle 3 Zyklen (die letzten 7 Tage der Zyklen 5, 8, usw.) sowie bei der Abschlussuntersuchung LVEF-Messungen durchgeführt. Da die Patienten in dieser Studie die Wahl haben, das Medikament bei einem therapeutischen Nutzen weiter zu erhalten, wird der CSR um die LVEF-Langzeitergebnisse ergänzt. Diese Ergänzung wird etwa 12 Monate nach dem letzten Patiententermin vorgelegt.
Sicherheit bei schwerer Niereninsuffizienz	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt.
Wechselwirkungen mit Antibiotika	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Einzeldosis-Crossover-Studie bei gesunden Probanden, in der die Auswirkung einer Vorbehandlung mit Antibiotika auf die Pharmakokinetik von Regorafenib untersucht wird. Zielgruppe: etwa 24 gesunde Probanden.
Wechselwirkungen mit BCRP-Substraten	Mit Hilfe der Routine-Pharmakovigilanz wird das Auftreten klinisch relevanter Fälle im Zusammenhang mit diesem Risiko überwacht. Die Ergebnisse der Routine-Pharmakovigilanz und des laufenden Monitorings werden in fortlaufenden PSUR vorgelegt. Klinische Studie bei Krebspatienten, in der die Auswirkung mehrerer Gaben Regorafenib auf die Exposition eines oralen BCRP-Substrats (das genaue Substrat ist noch festzulegen) untersucht wird. Zielgruppe: etwa 12 Krebspatienten mit auswertbarer PK.

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.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zu 3.4.1

Die Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation stammen aus der Stivarga® Fachinformation 2013 (1).

Zu 3.4.2

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 1.6 Juni 2013 (3) herangezogen.

Zu 3.4.3

Die Informationen zum Risk Management Plan sind der Zusammenfassung des EU Risk Management Plan Stivarga® Version 1.6 Juni 2013 (3) entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg. 2013.
2. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Stivarga, Procedure No. EMEA/H/C/002573, 27 June 2013, EMA/CHMP/357201/2013. 2013.

3. Bayer HealthCare. EU Safety Risk Management Plan (EU SRMP) - Stivarga® (regorafenib). 2013.