

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Aflibercept (Zaltrap[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CMH-Test	Cochrane-Mantel-Haenszel Test
Cox PH-Modell	Cox Proportional-Hazard-Modell
CPMP	Committee for proprietary medicinal products
CRC	Kolorektalkarzinom (colorectal cancer)
DDD	Defined Daily Dose
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
Fc	crystallisable fragment (Domäne eines Immunglobulins)
FOLFIRI	FOLinsäure + 5-Fluorouracil + IRInotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog
mCRC	Metastasiertes Kolorektalkarzinom (metastatic colorectal cancer)
ORR	objektive Ansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PlGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (placental growth factor)
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk-Management-Plan
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Strasse 8 10785 Berlin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
Position:	Direktor Medizin
Adresse:	Potsdamer Str. 8, 10785 Berlin
Telefon:	030 2575 2815
Fax:	030 2527 2189
E-Mail:	<u>Dieter.Paar@Sanofi.com</u>
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi-aventis groupe
Anschrift:	54, rue La Boétie F – 75008 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Aflibercept
Markenname:	Zaltrap®
ATC-Code:	L01XX44*

* Aufnahme in den WHO ATC/DDD Index 2014

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tumorstadium und -metastasierung beim Kolorektalkarzinom (CRC) werden maßgeblich durch die Angiogenese beeinflusst, die entscheidend über molekulare Signalfaktoren (z. B. vaskulo-endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und Plazenta-Wachstumsfaktoren (PlGF)) gesteuert wird. Als VEGF werden Proteine bezeichnet, die an verschiedene Rezeptoren (VEGF-Rezeptor 1-3) der Endothelzellen binden und dadurch u. a. die Angiogenese initiieren. Eine erhöhte Konzentration dieser angiogenen Faktoren korreliert mit einer ungünstigen Prognose. Das Ziel neuartiger Wirkstoffe ist es, durch gezielte Hemmung dieser Wachstumsfaktoren die Angiogenese zu unterdrücken.

Aflibercept ist das erste vollständig rekombinante Fusionsprotein aus extrazellulären Domänen des VEGF-1 und -2-Rezeptors (VEGFR-1 und VEGFR-2), fusioniert mit dem Fc-Abschnitt des Immunglobulins G1.

Aflibercept bindet als das erste Protein mit Hilfe dieser „Trap-Technologie“ die humanen Isoformen von VEGF-A, VEGF-B und PlGF und bewirkt somit eine dreifache Signalblockade. Präklinische Studien zeigten, dass Aflibercept mit höherer Affinität an VEGF-A bindet als deren natürliche Liganden, und mit einer 100- bis 1000-fach höheren Affinität als der bisher bekannte VEGF-Antagonist Bevacizumab. Aflibercept ist damit der potenteste derzeit zur Verfügung stehende VEGF-Inhibitor, der mit Hilfe der „Trap-Technologie“ effektiv die für die Angiogenese relevantesten Faktoren blockiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als zielgerichteter Wirkstoff unterscheidet sich Aflibercept prinzipiell von den in Deutschland zur Behandlung des mCRC zugelassenen unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet ausschließlich und mit niedrigerer Affinität an VEGF-A. Die zielgerichteten Wirkstoffe Cetuximab und Panitumumab hemmen das Zellwachstum an anderer Stelle der Signalkaskade durch Bindung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Sie wirken nur bei Patienten mit dem K-Ras Wildtyp-Gen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.	01.02.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsantrag gemäß § 8, Abs. 1 AM-NutzenV wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Vorschlag zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber der Therapie des mCRC mit FOLFIRI+Aflibercept übermittelt. In einem der Beratungsanforderung unterstützend beigelegten Positionspapier zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kam Sanofi-Aventis nach evidenzbasierter Auswertung umfangreicher Daten (mögliche zugelassene Vergleichstherapien, Empfehlungen deutscher, europäischer sowie internationaler Leitlinien, usw.) und unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA zu der Überzeugung, dass für das vorliegende Dossier eine Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber einer Therapie mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI zu betrachten ist.

Am 18.06.2012 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit der Vorgangsnummer 2012-B-019 statt. Über dieses Gespräch wurde ein Protokoll erstellt. In diesem Beratungsgespräch wurde Sanofi-Aventis durch den G-BA die vorangegangene Einschätzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestätigt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.“ In der Fachinformation wurde der Einsatz des Medikaments darüber hinaus dahingehend konkretisiert, dass eine Anwendung von Aflibercept beim mCRC erfolgt, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Behandlung mit FOLFIRI+Aflibercept führt zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens ($p < 0,0032$). Während die mediane Überlebenszeit im FOLFIRI-Arm 12,06 Monate (95% KI: [11,07;13,08]) betrug, war die mediane Überlebenszeit für die Patienten im FOLFIRI+Aflibercept-Arm 13,50 Monate (95% KI: [12,52;14,95]) und damit um 1,44 Monate länger. Das Hazard-Ratio (HR) betrug zugunsten des FOLFIRI+Aflibercept-Armes 0,817 (95,34% KI: [0,713;0,937]); dies entspricht einer Reduzierung des Sterberisikos um 18,3%. Die frühe und anhaltende Separierung der Überlebenskurven weist auf einen robusten und anhaltenden Effekt hin (25%/ 50%/ 75% Quantile: 0,79/ 1,44/ 4,56). Die Analyse des mittleren Überlebens bestätigt den Überlebensvorteil mit einer mittleren Differenz von 4,7 Monaten (95% KI: [2,1;6,1]) zugunsten von FOLFIRI+Aflibercept (log-logistische Verteilung).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug im FOLFIRI-Arm 4,67 Monate (95% KI: [4,21;5,36]) gegenüber 6,9 Monaten (95% KI: [6,51;7,20]) bei FOLFIRI+Aflibercept (log-rank Test: $p = 0,00007$). Das HR des Cox PH-Modells war 0,758 (95% KI: [0,661;0,867]).

Die objektive Ansprechrates (ORR) in der auswertbaren Population betrug 11,1% (95% KI: [8,5;13,8]) im FOLFIRI-Arm und 19,8% (95% KI: [16,4;23,2]) im FOLFIRI+Aflibercept-Arm (CMH-Test $p = 0,001$). Das Odds-Ratio für ORR zwischen beiden Armen lag bei 1,97 (95% KI: [1,39;2,78]), das relative Risiko bei 1,776 (95% KI: [1,322;2,387]).

Die unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen den bei einer antineoplastischen Chemotherapie zu erwartenden und waren zum Teil auf die typischen Nebenwirkungen des FOLFIRI-Regimes und zum Teil auf die eines VEGF-Inhibitors zurückzuführen. Durch einen erfahrenen Onkologen sind diese beherrschbar. Fast alle Patienten hatten mindestens ein therapiebezogenes UE (97,9% im FOLFIRI-Arm und 99,2% im FOLFIRI+Aflibercept-Arm). UE des Schweregrades 3-4 wurden bei 62,5% der Patienten im FOLFIRI-Arm und 83,5% der Patienten im FOLFIRI+Aflibercept-Arm berichtet. Im FOLFIRI-Arm führten UE in 73 Fällen (12,1%) zu einem Abbruch der Behandlung; im FOLFIRI+Aflibercept-Arm waren es 164

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten (26,8%). Häufigste Ursachen hierfür waren Müdigkeit und Asthenie, Infektionen, Durchfall, Myelosuppression, Hypertonie, Proteinurie und tiefe Venenthrombose.

Patienten mit mCRC befinden sich im Endstadium der Erkrankung (Fernmetastasen, Stadium IV) mit besonders schlechter Prognose und 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 5%. In diesem Stadium ist eine kurative Zielsetzung nicht mehr gegeben.

Leitlinien empfehlen nach dem Einsatz einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie eine weitere Kombinations-Chemotherapie auf Irinotecan-Basis mit oder ohne zielgerichtete Therapie. In diesem Anwendungsgebiet konnte vor Entwicklung von Aflibercept für keinen zielgerichteten Wirkstoff ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Irinotecan-basierten Chemotherapie gezeigt werden. Aflibercept schließt diese Lücke, indem in dieser klinisch schwierigen Situation nun erstmalig die Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann. Zudem müssen der positive Aspekt einer Lebensverlängerung und eines Ansprechens der Therapie, verdeutlicht durch die Resultate zum PFS und zur ORR, und deren Einfluss auf das psychische Empfinden des Patienten berücksichtigt werden.

Aflibercept ist der erste zielgerichtete Wirkstoff, der bei mCRC Patienten nach erfolgter Oxaliplatin-basierter Chemotherapie in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aflibercept in Kombination mit dem Chemotherapieregime FOLFIRI wurde am 01.02.2013 durch die EMA zur Behandlung von Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, zugelassen.

Eine Irinotecan-basierte Chemotherapie wird in nationalen und internationalen Leitlinien bei Oxaliplatin-vorbehandelten mCRC-Patienten empfohlen. Seit Mitte des vergangenen Jahrzehnts werden zusätzlich monoklonale Antikörper in Kombination mit Chemotherapieschemata eingesetzt. Diese zielgerichteten Wirkstoffe bzw. Therapien wirken gezielt gegen VEGF (Aflibercept, Bevacizumab) oder gegen EGFR (Cetuximab, Panitumumab). Diese sind Schlüsselkomponenten in der Angiogenese bzw. der Signaltransduktion und damit mittelbar bei der Entstehung größerer solider Tumore beteiligt. Obwohl die Verfügbarkeit dieser zielgerichteten Therapien die standardmäßige Behandlung von Patienten mit mCRC verändert hat, gab es jedoch bislang keine Evidenz für eine signifikante Verlängerung des Überlebens der Patienten durch den kombinierten Einsatz eines zielgerichteten Wirkstoffs und einer Kombinations-Chemotherapie auf Irinotecan-Basis nach Vorbehandlung mit einem Oxaliplatin-basierten Therapieregime.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit mCRC, die in der Erstlinientherapie eine Standard-Chemotherapie in Kombination mit oder ohne zielgerichteten Wirkstoff erhalten haben, wechseln danach auf Zweit- und später auch Drittlinienbehandlungen. Der Mangel an wirksamen zielgerichteten Therapieoptionen in der Zweitlinie bei dieser Patientengruppe ist problematisch, da die Erkrankten nur noch mit einer durchschnittlichen medianen Überlebenszeit von ca. 12 Monaten rechnen können. Das Fehlen von effektiven zielgerichteten Behandlungsalternativen, die das Patientenüberleben mit mCRC nach bereits erfolgter Oxaliplatin-Vortherapie klinisch signifikant verlängern können, stellt daher einen echten und erheblichen medizinischen Bedarf dar. Keine zielgerichtete Therapie war bislang in der Lage, in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie bei mCRC-Patienten, welche zuvor eine Oxaliplatin-haltige Therapie erhalten haben, einen zusätzlichen Überlebensvorteil auf Basis einer breiten Patientenpopulation klinisch zu beweisen. Durch Aflibercept kann in dieser klinisch schwierigen Situation nun erstmalig die Überlebenszeit signifikant verlängert werden.

In der Zulassungsstudie von Aflibercept, VELOUR, konnte für die Behandlung von Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur Behandlung mit FOLFIRI+Placebo für alle erhobenen Wirksamkeitsendpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. An herausragender Stelle steht insbesondere das Resultat zum primären Studienziel, Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS): Die mediane Überlebenszeit für die Patienten im FOLFIRI+Aflibercept-Arm erreichte eine positive Differenz von 1,44

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monaten gegenüber dem FOLFIRI+Placebo-Arm. Die frühe und anhaltende Separierung der Überlebenskurven im zugehörigen Kaplan-Meier-Diagramm deutet auf einen anhaltenden Effekt hin (25%/ 50%/ 75% Quantile: 0,79/ 1,44/ 4,56). Zusätzlich wurde die mittlere Überlebenszeit berechnet. Das Modell mit log-logistischer Verteilung ergab für den FOLFIRI+Placebo-Arm im Mittel 18,1 Monate, während für den FOLFIRI+Aflibercept-Arm Überlebenszeiten von 22,8 Monaten berechnet wurden, was einer positiven mittleren Differenz von 4,7 Monaten zugunsten von FOLFIRI+Aflibercept entspricht. Sensitivitätsanalysen mit einer Weibull-Verteilung bestätigen dieses Ergebnis. Vor dem Hintergrund, dass es sich um eine metastasierte Erkrankung in einem so weit fortgeschrittenen Stadium handelt, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist und den Erkrankten bei einem weiteren Therapieversagen in der Regel nur noch eingeschränkt andere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, stellt die Verlängerung des Überlebens der Patienten durch Aflibercept einen Zusatznutzen von **erheblichem** Ausmaß dar.

Die Studienergebnisse zum OS werden substantiell auch durch die Resultate der sekundären Endpunkte PFS und ORR unterstützt. Das mediane PFS im FOLFIRI+Aflibercept-Arm lag um deutlich mehr als zwei Monate über dem der FOLFIRI+Placebo-Gruppe. Die ORR (komplette + partielle Remission) in der auswertbaren Population war mit 19,8% (95% KI: [16,4;23,2]) im FOLFIRI+Aflibercept-Arm gegenüber 11,1% (95% KI: [8,5;13,8]) im FOLFIRI+Placebo-Arm fast doppelt so hoch. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der stabilen Krankheitsrate lässt sich zusammenfassend berichten, dass unter FOLFIRI+Aflibercept lediglich 10,4% der Patienten einen fortschreitenden Progress hatten, während bei 89,6% eine direkte verlangsamende Wirkung auf die Krankheitsprogression beobachtet wurde. Ungeachtet der Diskussion bezüglich einer Verwendung als patientenrelevante Endpunkte oder reine Surrogatendpunkte unterstreichen die Resultate der sekundären Endpunkte somit zusätzlich auch die Robustheit der Resultate zum OS.

Den Resultaten zur Wirksamkeit gegenüber steht ein für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartendes und in den Händen eines erfahrenen Onkologen gut steuerbares Nebenwirkungsprofil. Potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse schlagen sich zudem direkt in der beobachteten Überlebensrate nieder und fließen somit auch in die Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt OS mit ein.

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VELOUR handelt es sich um eine RCT der Phase III und Evidenzstufe Ib, die als pivotale Studie Grundlage der Zulassung von Aflibercept war. Die Studie erfüllt die strengen Kriterien, die auf den CPMP *Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* beruhen. Die Aussagesicherheit der Resultate wird daher trotz des Vorliegens von nur einer RCT als **Beleg** eingestuft. Zudem wäre die Durchführung einer zweiten Studie, bei der ein Teil der Patienten trotz nachgewiesener Unterlegenheit mit Chemotherapie allein behandelt würde, durch die zuständigen Ethikkommissionen voraussichtlich nicht genehmigungsfähig.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann mit Aflibercept ein für den Patienten relevanter Bedarf an einer lebensverlängernden Therapie im Endstadium einer metastasierenden Erkrankung gedeckt werden. Mangels weiterer Therapien in Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie, die das Überleben in der entsprechenden Zielpopulation signifikant verlängern können, muss der Zusatznutzen für den schwer kranken Patienten als erheblich eingestuft werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aflibercept in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Kolorektalkarzinome sind die zweithäufigste Krebserkrankung in Europa. Bei etwa 25% der Patienten werden schon bei der Diagnosestellung Metastasen vorgefunden. Der häufigste Metastasierungsort ist die Leber, aber auch Lunge, Knochen und Gehirn können betroffen sein. Die Patienten in der Zielpopulation befinden sich somit in einem fortgeschrittenen, inoperablen und fernmetastasierten Stadium der Erkrankung (nach TNM-Klassifikation im Stadium IV) und haben generell eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 5%.

Die Vorbehandlung mit Oxaliplatin in der VELOUR-Studie erfolgte im Rahmen einer Erstlinientherapie oder einer adjuvanten Therapie. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit fortschreitendem Alter zu. In diesem Anwendungsgebiet (Vorbehandlung mit Oxaliplatin) gab es vor der Entwicklung von Aflibercept keine Evidenz für eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten durch die Behandlung mit einer Chemotherapie auf Irinotecan-Basis in Kombination mit einem zielgerichteten Wirkstoff verglichen mit einer alleinigen Chemotherapie auf Irinotecan-Basis.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die primäre Behandlung beim mCRC besteht prinzipiell zunächst in einer Resektion der Metastasen, ein Großteil der Patienten im metastasierten Stadium weist jedoch bereits nicht mehr resezierbare Metastasen auf. Bei diesen Patienten ist eine Chemotherapie häufig die einzige Behandlungsoption, um eine Lebensverlängerung und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen. Seit Mitte des vergangenen Jahrzehnts werden zusätzlich zielgerichtete Wirkstoffe bzw. Therapien in Kombination mit Chemotherapieschemata eingesetzt. Mit Krankheitsprogression erfolgen häufig nur noch symptomatische Behandlungen.

In einer internationalen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie (EFC10262/VELOUR) konnte Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie FOLFIRI zeigen. Damit bietet die Kombination von Aflibercept und FOLFIRI eine neue therapeutische Option für Patienten in diesem späten Krankheitsstadium. Keine andere zielgerichtete Therapie konnte bisher in der Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie nach einem bereits erfolgten Chemotherapieregime auf Oxaliplatin-Basis, welches aufgrund von kumulativen Toxizitäten trotz ausbleibenden Krankheitsprogresses zusätzlich limitiert sein kann, einen Überlebensvorteil nachweisen. Durch Aflibercept kann in dieser klinisch schwierigen Situation nun erstmalig die Überlebenszeit signifikant verlängert werden. Die Relevanz der Verbesserung des Überlebens für den Patienten wird verstärkt durch den psychologisch positiven Effekt sowohl der Lebensverlängerung an sich als auch der Verlängerung des PFS und der Verbesserung der ORR.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	3.549 bis 10.406
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	erheblich	3.549 bis 10.406
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		durchschnittliche Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	2.473,63 €	22.262,63 €	79.010.073,87 €- 231.664.927,78 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.010.073,87 €- 231.664.927,78 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	durchschnittliche Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	2.473,63 €	22.262,63 €	79.010.073,87 €- 231.664.927,78 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.010.073,87 €- 231.664.927,78 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	Anwendung in Kombination mit FOLFIRI bei mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI)	Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist	1.413,59 €	11.308,74 €	40.134.718,26 €- 117.678.748,44 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Differenz der Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen FOLFIRI+Aflibercept versus FOLFIRI alleine entspricht somit 10.953,89 €, die Differenz pro Zyklus entspricht 1.060,04 €

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Zaltrap (Aflibercept) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan (RMP) dargelegt. Generell sollte Zaltrap unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zaltrap wird in Kombination mit dem FOLFIRI-Regime als intravenöse Infusion in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Der Behandlungszyklus wird alle 2 Wochen wiederholt und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt. Vor einer geplanten Operation sollte Zaltrap für eine Dauer von mindesten 4 Wochen abgesetzt werden.

Für den Fall des Auftretens bestimmter Unverträglichkeiten/Nebenwirkungen sind in der Fachinformation genaue Anweisungen hinsichtlich der Aufschiebung und/oder Dosisanpassung der Behandlung aufgeführt.

Gegenanzeigen bestehen für die Überempfindlichkeit gegen Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile und für die Anwendung am Auge/intravitreale Anwendung aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von Zaltrap. Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung und Gegenanzeigen zur der Kombinationschemotherapie FOLFIRI sind den jeweiligen Fachinformationen für 5-FU, Folinsäure und Irinotecan zu entnehmen.

Die Behandlung mit Zaltrap ist aus folgenden Gründen abubrechen:

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

Weiterhin werden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt.

Es bestehen keine bekannten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Dennoch sollten Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, während der Behandlung mit Zaltrap eine Schwangerschaft zu vermeiden, und über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sollten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Für Aflibercept existiert ein RMP, der wichtige identifizierte Risiken bewertet und von der Zulassungsbehörde genehmigt wurde. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken/ Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben. Es sind jedoch keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich, die über die entsprechenden Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.