

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Zaltrap[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Die VEGF-Familie und ihre Rezeptoren	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
Fc	crystallisable Fragment (Domäne eines Immunglobulins)
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FLT1/4	FMS-like tyrosine kinase
FOLFIRI	FOLinsäure + 5-Fluorouracil + IRInotecan
FUTP	5-Fluoruridintriphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
KDR	Kinase insert domain receptor
K-Ras	Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog
mCRC	Metastasiertes Kolorektalkarzinom (metastatic colorectal cancer)
PlGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
VEGF	Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

* Aufnahme in den WHO ATC/DDD Index 2014

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
3800333	EU/1/12/814/001	25 mg/ml	1 Durchstechflasche (100 mg/4 ml) (Originalpackung)
3800356	EU/1/12/814/001	25 mg/ml	1 Durchstechflasche (100 mg/4 ml) (Klinikpackung)
3800362	EU/1/12/814/003	25 mg/ml	1 Durchstechflasche (200 mg/8 ml) (Originalpackung)
3800379	EU/1/12/814/003	25 mg/ml	1 Durchstechflasche (200 mg/8 ml) (Klinikpackung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Wachstum, Progression und Metastasierung beim metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) hängen – wie bei allen soliden Tumoren – stark von der Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) ab [1]. Bis zu einer Größe von 2 bis 3 mm² überleben solide Tumore ohne eigene Gefäßversorgung und beziehen Sauerstoff und Nährstoffe durch Diffusion. Für ein weiteres Wachstum ist die Bildung neuer Blutgefäße aus bereits existierenden Gefäßen essentiell. Die Angiogenese ist ein komplexer Prozess, der streng durch Angiogenese-stimulierende und -hemmende Faktoren geregelt wird. Das Ausmaß der Angiogenese in einem Tumor hängt vom Gleichgewicht der Effekte pro- und anti-angiogener Faktoren ab. Beim sog. angiogenen Switch werden vermehrt angiogene Faktoren durch die Tumorzellen exprimiert. Dies hat ein Ungleichgewicht der pro- und anti-angiogenen Faktoren zur Folge. Zur Versorgung des wachsenden Tumors werden neue Blutgefäße aus bereits bestehendem Gefäßgewebe gebildet. Die Expression pro-angiogener Faktoren wird durch physiologische Reize wie Hypoxie (als Ergebnis vermehrter Gewebemasse) oder durch die Aktivierung von Onkogenen bzw. Mutation von Tumorsuppressorgenen verstärkt. Eine abnorme Angiogenese zeichnet sich durch eine Veränderung der normalen Gefäßmorphologie und eine erhöhte Proliferationsrate endothelialer und stromaler Zellen aus [2-4]. Als Folge davon sind die Tumorgefäße irregulär geformt, haben eine erhöhte Permeabilität und deutlich weniger intrazelluläre Verbindungsstrukturen. Eine Blutversorgung mittels dieser „löchrigen“ Gefäße stellt die Hauptroute dar, über die Tumorzellen den Ort des Primärtumors verlassen und in den Blutkreislauf gelangen können [5-7].

Die von den Tumorzellen ausgeschütteten angiogenen Faktoren binden an die Rezeptoren der Endothelzellen und induzieren Zellmigration, Proliferation, Permeabilität und Überleben. Die Mitglieder der Familie der vaskulo-endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) stellen die am ausführlichsten untersuchten angiogenen molekularen Faktoren dar [1, 2]. Die VEGF-Familie umfasst fünf strukturell verwandte Glykoproteine: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF). Die VEGF-Liganden binden an drei strukturell ähnliche Rezeptortyrosinkinasen: VEGF-Rezeptor 1 (VEGFR-1, auch FLT1 (FMS-like tyrosine kinase) genannt), VEGFR-2 (auch als KDR (Kinase insert domain receptor) bezeichnet) und VEGFR-3 (auch als FLT4 bekannt). Dadurch kommt es zur Aktivierung der Tyrosinkinasen. VEGF-A bindet an VEGFR-1 und VEGFR-2 und ist der wichtigste Faktor der Angiogenese [6]. Er leitet den Angiogeneseprozess ein, stimuliert die Zellproliferation und das Zellüberleben. Die VEGF-induzierte Angiogenese wird vorrangig über den Rezeptor VEGFR-2 vermittelt. Die Faktoren PlGF und VEGF-B binden an VEGFR-1, während VEGF-C und VEGF-D die Rezeptoren VEGFR-2 und VEGFR-3 aktivieren und insbesondere an der Lymphangiogenese beteiligt sind [6] (siehe Abbildung 1).

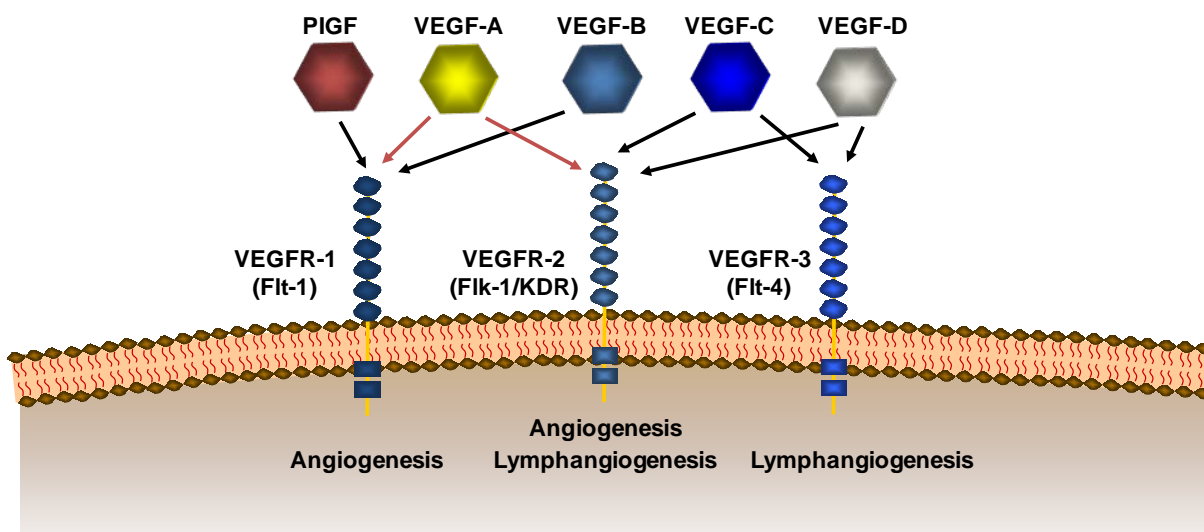


Abbildung 1: Die VEGF-Familie und ihre Rezeptoren

(Quelle: nach [8]).

Im Gegensatz zu VEGF-A sind PlGF und VEGF-B für die normale Angiogenese nicht relevant. Allerdings fördert PlGF durch eine verstärkte Expression von VEGF-A indirekt das Endothelzellüberleben und die Angiogenese. Eine erhöhte tumorbedingte Expression von PlGF und VEGF-B und ihres Rezeptors VEGFR-1 korreliert mit der Progression der Erkrankung und kann nachgewiesenermaßen bei Tumorerkrankungen wie dem Mammakarzinom oder dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom als prognostischer Faktor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

für einen eher ungünstigen Krankheitsverlauf und für die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung oder eines Rezidivs herangezogen werden [6, 9, 10].

Es gibt generell drei Mechanismen zur Hemmung des VEGF-Signalweges:

1. Neutralisierung der VEGF-Aktivität
2. Hemmung der Rezeptorkinase-Aktivität
3. Reduzierung der VEGF-Expression durch Hemmung von Tumorwachstumssignalwegen.

Aflibercept ist ein aus humanem VEGFR-1 und -2 entwickelter anti-angiogener Wirkstoff, der durch seine beiden VEGF-Domänen an die humanen Isoformen von VEGF-A sowie an VEGF-B und PlGF bindet und dadurch die VEGF-Aktivität neutralisiert [6]. Fusioniert sind die Rezeptor-Domänen mit dem Fc-Abschnitt des Immunglobulins G1. Eine Anti-VEGF-Therapie wirkt hemmend auf das Gefäßwachstum des Tumors und kann so dessen zunehmende Unterversorgung mit Sauerstoff verursachen [10]. Dies führt zu einem kompensatorischen Anstieg der Produktion des Angiogenesefaktors PlGF durch die Tumorzellen.

Eine Anti-PlGF-Therapie hemmt ebenfalls die Angiogenese, allerdings in geringerem Ausmaß als eine VEGF/VEGFR-Inhibition [10]. Sie verhindert zusätzlich die Infiltration von Makrophagen in den Tumor und beugt so einer Akkumulation der Zellen vor, welche die Freisetzung pro-angiogener Faktoren fördern [10].

Aflibercept ist der erste und einzige anti-angiogene Wirkstoff, der mit Hilfe der „Trap-Technologie“ neben VEGF-A auch VEGF-B und PlGF binden kann. Aflibercept bindet VEGF-A, VEGF-B und PlGF mit einer Affinität im Picomol-Bereich ($K_d = 0,36\text{--}0,5\text{ pM}$; $K_d = 1,92\text{ pM}$ bzw. $K_d = 39\text{ pM}$) [11] und hat somit eine höhere Affinität für VEGF-A als VEGFR-1 oder VEGFR-2 und eine 100- bis 1.000-fach höhere Affinität als andere beschriebene VEGF-Antagonisten [6, 12, 13]. Aflibercept ist somit der potenteste VEGF-Blocker, der derzeit zur Verfügung steht.

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

Für die Therapie dieser metastasierten Patienten stehen in den letzten Jahren immer mehr Therapieoptionen zur Verfügung. Die Basischemotherapie besteht aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure, die durch Oxaliplatin oder Irinotecan erweitert werden kann. Insbesondere unter einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie kommt es zu kumulativen Toxizitäten, die ein

Abbrechen der Therapie erforderlich machen, auch wenn unter Therapie kein Progress der Erkrankung auftritt. Seit 2004 stehen als weitere Ergänzung zu dieser Chemotherapie sogenannte zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung. Das sind u. a. Antikörper, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglichen. Die verschiedenen Chemotherapien +/- zielgerichteten Wirkstoffe werden nacheinander jeweils nach Progress der Erkrankung unter oder nach einer Therapie eingesetzt.

Die eingesetzten *Chemotherapeutika* greifen hemmend in die Zellteilung ein und schädigen somit vorrangig die schnell wachsenden Tumorzellen, da sich die meisten gesunden Zellen bereits in einem ausdifferenzierten Zustand befinden, in dem nur wenig Zellteilung stattfindet.

5-FU hemmt nach der Metabolisierung zu 5-Fluoruridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) die Zellteilung, indem durch den Einbau dieser Nucleoside sowohl DNA- als auch RNA-Strangbrüche verursacht werden und somit eine DNA/RNA-Synthese verhindert wird [14, 15].

Oxaliplatin ist ein Platinderivat mit einer Oxalatgruppe. Es wirkt durch Interaktionen und Quervernetzungen mit der DNA, was zur Hemmung der DNA-Synthese führt. Auf Grund der sterischen Anordnung kommt es außerdem zur Hemmung des DNA-Reparaturmechanismus [16].

Irinotecan ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der die DNA-Topoisomerase inhibiert. Dadurch werden Einzelstrang-DNA-Läsionen verursacht, die zu einem Abbruch der DNA-Replikation führen. Irinotecan ist nur in der S-Phase des Zellzyklus während der DNA-Synthese wirksam. Ruhende Zellen, die keine DNA synthetisieren, werden durch den Wirkstoff nicht beeinflusst [17].

Im Anwendungsgebiet des mCRC wird nach erfolgter Vorbehandlung mit einem Oxaliplatinhaltigen Regime meist eine Irinotecan-basierte Chemotherapie (FOLFIRI, bestehend aus 5-FU, Folinsäure und Irinotecan) durchgeführt.

Bei den zur Behandlung von mCRC verwendeten *zielgerichteten Wirkstoffen* haben sich zwei unterschiedliche Wirkklassen etabliert. Während die Therapie mit anti-angiogenen Faktoren an der Blutversorgung des Tumors ansetzt, binden die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab an den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor), der bei Tumorpatienten häufig überexprimiert ist. EGFR ist ein Transmembranrezeptor, dessen nachgelagerte Signalwege an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, am Ablauf des Zellzyklus, der Angiogenese, der Zellmigration sowie an der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt sind. Durch die Bindung der Antikörper wird die Aktivierung des Rezeptors verhindert, zusätzlich kann es zu einer Internalisierung des Rezeptors kommen. Nachfolgende Signaltransduktionsprozesse können nicht mehr stattfinden, wodurch das Zellwachstum gehemmt und die Apoptose

induziert wird. Cetuximab und Panitumumab sind zugelassen zur Behandlung des mCRC. Die Zulassung ist jedoch beschränkt auf K-Ras-Wildtyp-Tumoren [18, 19]. Das K-Ras-Gen (Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog) kodiert für ein GTP-bindendes Protein im EGFR-Signalweg. Durch Mutationen im Gen kann es zu einer konstitutiven Aktivierung des K-Ras-Proteins kommen, die in Tumoren zur gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben und zur Stimulierung der Angiogenese beiträgt. K-Ras ist eines der am häufigsten aktivierten Onkogene bei Krebserkrankungen des Menschen. Unabhängig von der Aktivierung des EGF-Rezeptors durch Wachstumsfaktoren ist der K-Ras-Signalweg in den Tumorzellen dieser Patienten dauerhaft „angeschaltet“. Die Hemmung von EGFR durch Cetuximab und Panitumumab ist bei mutiertem K-Ras folglich unwirksam [18, 19]. K-Ras ist ein Substanzklassen-spezifischer Marker. Für anti-angiogene Substanzen wie Bevacizumab oder Aflibercept spielt er somit keine Rolle.

In der zweiten Gruppe, den anti-angiogenen Wirkstoffen, gibt es neben Aflibercept den monoklonalen Antikörper Bevacizumab. Bevacizumab bindet an freies VEGF-A, hemmt dessen Bindung an VEGFR-1 und VEGFR-2 und schränkt dadurch die Tumorangiogenese ein [20]. Die Bindeaffinität zwischen dem Antikörper und dem Liganden ist jedoch wesentlich geringer als bei Aflibercept. Im Gegensatz zu Aflibercept bindet Bevacizumab weder an VEGF-B noch an PlGF, sondern ist ausschließlich gegen den VEGF-A-Signalweg gerichtet. Wenn die VEGF-A-Spiegel reduziert sind oder die VEGFR-2-Aktivierung durch Antagonisten unterbunden ist, tragen PlGF und VEGFR-1 als Ausweichsignal zur Angiogenese bei („Angiogenic Rescue“) [10, 21]. Die erhöhte Expression von VEGF-B und PlGF korreliert mit zunehmendem Progress der Erkrankung [6, 9, 10]. Im Gegensatz dazu ist das „Angiogenic Rescue“-Programm bei Anwendung des neuen zielgerichteten Wirkstoffes Aflibercept durch die Bindung an die drei angiogenen Faktoren VEGF-A, VEGF-B und PlGF schwächer.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben in der Tabelle 2-3 sind der Fachinformation zu dem Arzneimittel Zaltrap[®] entnommen [11].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	„ZALTRAP, in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan (FOLFIRI), is indicated for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) that is resistant to or has progressed following an oxaliplatin-containing regimen“ (inoffizielle deutsche Übersetzung: „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.“)	03.08.2012	A
Europäische Länder, die durch die zentrale Zulassung abgedeckt sind	Zaltrap in combination with irinotecan/ 5-fluorouracil/ folinic acid (FOLFIRI) chemotherapy is indicated in adults with metastatic colorectal cancer (MCRC) that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen (deutsche Übersetzung: „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 der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

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

Die Informationen in der Tabelle 2-5 entstammen internen Datenbanken von Sanofi-Aventis.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zu den einzelnen Wirkmechanismen entstammen dem Clinical Overview (Modul 2.5 des CTD) und den entsprechenden Fachinformationen sowie weiterführender Sekundärliteratur.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken von Sanofi-Aventis.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD005392.
- [2] El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointestinal cancer research : GCR.* 2011;4(1):15-21.
- [3] Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature reviews Drug discovery.* 2007;6(4):273-86.
- [4] Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nature reviews Clinical oncology.* 2009;6(9):507-18.
- [5] Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *The American journal of pathology.* 1995;146(5):1029-39.
- [6] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171-85.
- [7] Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annual review of medicine.* 1998;49:407-24.
- [8] Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 1999;13(1):9-22.
- [9] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine.* 2003;9(6):669-76.
- [10] Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nature reviews Cancer.* 2008;8(12):942-56.
- [11] sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [12] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(17):11393-8.
- [13] Riely GJ, Miller VA. Vascular endothelial growth factor trap in non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(15 Pt 2):4623-7.
- [14] Bendalis GmbH. Fachinformation BENDAFOLIN 10 mg/ml. 2012.
- [15] Teva GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung. 2012.
- [16] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Eloxatin® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
- [17] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) CAMPTO® 20 mg/ml. 2011.
- [18] Amgen Europe B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat. 2012.
- [19] Merck KGaA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung. 2012.
- [20] Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin®. 2012.
- [21] Loupakis F, Cremolini C, Fioravanti A, Orlandi P, Salvatore L, Masi G, et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2011;104(8):1262-9.