

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3A

*Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung
von erwachsenen Patienten mit einem lokal
fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen
Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger
Chemotherapie*

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

Stand: 23.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	111
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	128
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	129
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	131

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation nach UICC (7. Auflage)	22
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	24
Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG-PS [1,54]	26
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms und Mortalität in Folge von Lungenkarzinomen in den Jahren 2010 und 2011 mit Prognose für das Jahr 2014 in Deutschland [3,69]	41
Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland	46
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV bezogen auf die Gesamtanzahl der NSCLC Patienten	47
Tabelle 3-7: Epidemiologie Lungenkarzinom und Bestimmung der Zielpopulation für Ramucirumab	50
Tabelle 3-8: Geschätzte Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2015-2021 [108]	51
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	53
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
Tabelle 3-15: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Ramucirumab	78
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-18: 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)	95
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	102
Tabelle 3-20: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie	117

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REVEL Studie.....	124
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	130

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms.....	16
Abbildung 3-2: Identifizierte Treibermutationen beim Adenokarzinom der Lunge, modifiziert nach [28].....	18
Abbildung 3-3: Histologische Subtypen und Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose beim NSCLC	28
Abbildung 3-4: Zweitlinien-Therapie des NSCLC, Entwicklung der letzten 15 Jahre	32
Abbildung 3-5: Entwicklung der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2010 [3]	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT)
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AVP	Apothekenabgabepreis
BSC	Best Supportive Care
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DFL	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EML4-ALK	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4-anaplastic Lymphoma Kinase
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FOLFIRI	5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human

Abkürzung	Bedeutung
	Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHC	Immunhistochemie
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KOQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MS	Millisekunden
NCCN	National comprehensive cancer network
NCI	Nacional Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PK	Pharmakokinetik
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union International Contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Abkürzung	Bedeutung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ramucirumab (Cyramza[®]) ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [1].

Für das o. g. Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgespräches am 10. November 2014 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt [2]:

Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR)-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden).

oder

Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-Mutationen) [2]

Erläuterung des G-BA:

Der G-BA weist darauf hin, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union internationale contre le cancer (UICC)) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie befinden. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinien-Therapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinien-Therapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, Driver-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer platinbasierten Chemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf der Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib, z. T. in Abhängigkeit von vorliegenden Driver-Mutationen und Tumorphistologie mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurden neben Docetaxel oder Pemetrexed die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Gefitinib oder Erlotinib als ZVT bestimmt.

Für Patienten mit ALK-Translokationen sieht der G-BA neben Crizotinib auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als ZVT an.

Lilly folgt bei der Wahl der ZVT den Empfehlungen des G-BA und wählt aus den gegebenen Möglichkeiten Docetaxel als ZVT aus; siehe Abschnitt 3.1.2 für weitere Details.

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).

Am 10. November 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2014-B-084) zwischen Lilly und dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V statt, u. a. zur Bestimmung der ZVT. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 12. Dezember 2014 festgehalten.

Der G-BA vertritt für das vorliegende Anwendungsgebiet die Auffassung, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie befinden und die Behandlung palliativ erfolgt.

Gemäß G-BA wurde der allgemein anerkannte Standard der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT mittels einer systematischen Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien abgebildet. Auf dieser Basis wurde die ZVT für das Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie wie folgt bestimmt:

Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden).

oder

Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) [2]

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten (Empfehlungsgrad A). Dabei kann sowohl eine Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder aber eine Behandlung mit Erlotinib durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie gibt außerdem an, dass Gefitinib bei aktivierenden Mutationen des EGFR (insbesondere Del 19 und L858R) auch in der Zweitlinien-Therapie zur Behandlung zugelassen ist (Empfehlungsgrad B) [3].

Vergleichbare Empfehlungen werden in der Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) gegeben. Diese nennt Docetaxel und Pemetrexed (nur für die nicht-plattenepitheliale Histologie) als vergleichbare Optionen für die Zweitlinien-Therapie mit einer 1B-Empfehlung. Erlotinib wird als weitere Option für Patienten mit unbekanntem EGFR-Status oder für EGFR-Wildtyp-Patienten mit einer 2B-Empfehlung angegeben. Crizotinib erhält zur Behandlung von NSCLC-Patienten mit bekannter Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4 (EML4)-ALK-Translokation eine 1A-Empfehlung [4].

Bei der die Zulassung begründenden REVEL Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie für NSCLC-Patienten im Stadium IV, die eine platinbasierte Vortherapie für die metastasierte Erkrankung verabreicht bekommen hatten. Die Patienten erhielten im Rahmen der Studie eine Behandlung mit Ramucirumab (10 mg/kg) in Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) alle drei Wochen versus (vs.) Placebo und Docetaxel (75 mg/m²) alle drei Wochen [5-6]. Die REVEL Studie stellt aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen werden kann.

Aus den durch den G-BA vorgegebenen Möglichkeiten wird basierend auf den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der REVEL Studie Docetaxel als ZVT ausgewählt.

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.

Nicht zutreffend.

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 Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen [1], die Therapieempfehlungen den deutschen und europäischen Leitlinien [3-4].

Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgespräches (Vorgang: 2014-B-084) liegt dem Dossier anbei [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-084. Ramucirumab - zur Behandlung des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms. 2014.
3. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
4. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
5. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Clinical Study Report. 2014.
6. Garon EB, Cao D, Alexandris E, John WJ, Yurasov S, Perol M. A randomized, double-blind, phase III study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression after 1 previous platinum-based therapy (REVEL): treatment rationale and study design. Clinical lung cancer. 2012;13(6):505-509.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Präambel:

Weltweit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebserkrankung und in Deutschland die vierthäufigste Krebsform. In ca. 80% der Fälle wird ein NSCLC nachgewiesen; bei der Mehrzahl der Patienten liegt schon bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. In diesem Stadium ist eine nicht-kurative Chemotherapie oder eine zielgerichtete medikamentöse Therapie indiziert. Obwohl sich die Überlebensraten mit der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien verbesserten, besteht weiterhin ein hohes Risiko für Tumorprogression und Rezidiv. Dies spiegelt sich nach wie vor in einer kurzen Überlebenszeit wider, und zeigt den eindeutigen Bedarf an verbesserten Anschlusstherapien auf.

Die relevante Zielpopulation für eine Ramucirumab-Kombinationstherapie mit Docetaxel sind erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Es handelt sich damit um Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

Zur allgemeinen Erläuterung werden zunächst die Risikofaktoren, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten, histopathologische Differenzierung, Molekularpathologie bzw. genetische Veränderungen und Stadien der Erkrankung beschrieben.

Trotz der weltweiten Häufung des Lungenkarzinoms sind Unterschiede in der geografischen Verteilung zu verzeichnen. Das Lungenkarzinom tritt häufig in den entwickelten Ländern in Nordamerika und Europa auf und seltener in den Entwicklungsländern [1]. Es gehört auch in der Bundesrepublik Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen und ist entsprechend epidemiologischer Daten aus 2012 die vierthäufigste Krebserkrankung [2]. Bei Männern ist die Erkrankung je nach Quelle mit einem Anteil von 26% [1] bzw. 25% [3] derzeit die häufigste und bei Frauen mit einem Anteil von 10% [1] bzw. 14% [3] die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland.

Risikofaktoren

Exogene Noxen spielen als Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms eine entscheidende Rolle. Unter den exogenen Noxen ist Zigarettenrauch der prominenteste

Risikofaktor: Bis zu 90% aller Patienten mit Lungenkarzinom weisen eine Raucherhistorie auf. Nach allgemeinen Schätzungen wird die Entstehung des Lungenkarzinoms in ca. einem Zehntel der Fälle auf andere kanzerogene Noxen zurückgeführt, darunter Asbest, polyzyklische Kohlenwasserstoffe (welche in Ruß und Teer enthalten sind), Nickelstäube, Radon und ionisierende Strahlung [1,4]. Vermutlich spielen auch Ernährung, virale Infektionen und genetische Prädispositionen als Risikofaktoren für die Tumorentstehung eine Rolle [1].

Es bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Biologie der unterschiedlichen histopathologischen Lungenkarzinomsubtypen, welche sich auch in der Assoziation mit bestimmten Risikofaktoren widerspiegeln. So sind Plattenepithelkarzinome sehr häufig mit intensivem Rauchen assoziiert, während Adenokarzinome häufiger bei Nierauchern, sowie leichten und Ex-Rauchern auftreten [5-7].

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome bei beiden Geschlechtern leicht im Rückgang begriffen, wohingegen die Häufigkeit der Adenokarzinome bei Frauen und Männern stetig zunimmt. Vermutlich sind diese Verschiebungen der Häufigkeiten teilweise auf ein sich veränderndes Rauchverhalten und modifizierte Tabakzusammensetzungen zurückzuführen [8].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Erkrankungshäufigkeit für das Lungenkarzinom ist abhängig von Geschlecht und Alter der Patienten. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Risikofaktoren und der unterschiedlichen histopathologischen Tumorsubtypen ergibt sich eine komplexe Wechselwirkung zwischen den einzelnen Faktoren, welche die Entstehung des Lungenkarzinoms beeinflusst.

Nach einer Prognose des Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2014 ist die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom für Männer etwa doppelt so hoch wie für Frauen (pro 100.000 Personen: 57,8 für Männer vs. 29,2 für Frauen) [3]. Laut der deutschen S3-Leitlinie sind 26% aller Krebstodesfälle bei Männern und 10% bei Frauen auf Lungenkarzinome zurückzuführen. Für Männer stellt das Lungenkarzinom somit die häufigste krebssbedingte Todesursache dar [1].

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Unterhalb eines Alters von 40 Jahren ist die Erkrankungsrate sehr gering. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 70 Jahre bei Männern und 68 Jahre bei Frauen [3].

Histopathologie

Gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Lungenkarzinom in verschiedene histopathologische Gruppen unterteilt: Phänotypisch wird zunächst zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) unterschieden.

Dem NSCLC ist mit ca. 85% [9] bzw. 90% [10] aller Lungenkarzinomfälle der größere Anteil zuzurechnen, wohingegen das SCLC ca. 15% der Lungenkrebserkrankungen umfasst [9]. Das NSCLC zeigt im Vergleich zum SCLC ein langsames Wachstum [11] und eine niedrigere Sensitivität gegenüber Strahlentherapie sowie Chemotherapie [12]. Ca. 40% der NSCLC-Fälle werden erst im metastasierten Stadium (Stadium IV) diagnostiziert [12].

Das NSCLC wird histopathologisch in weitere Subentitäten differenziert: am häufigsten ist das nicht-plattenepitheliale Adenokarzinom (ca. zwei Fünftel aller Lungenkarzinomfälle), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (ca. ein Viertel bis ein Drittel aller Lungenkarzinomfälle) und dem großzelligen Karzinom (ca. ein Zehntel aller Lungenkarzinomfälle. (siehe Abbildung 3-1, [13-15]). Andere NSCLC-Subtypen kommen sehr selten vor.

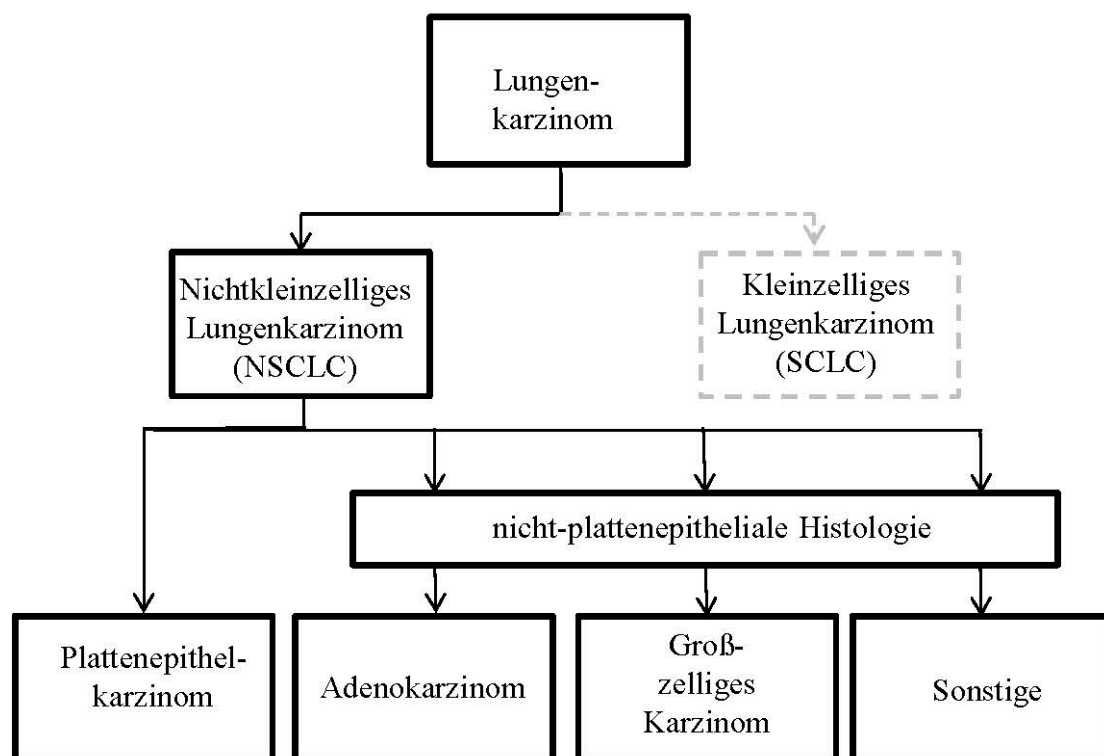


Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge und das nicht-plattenepitheliale Adenokarzinom bzw. großzellige Karzinome sind bezüglich Pathogenese, histologischer, immunologischer und molekulargenetischer Charakteristika sowie Prognose und Behandlung klar voneinander abgrenzbar. Unterschiede zeigen sich zudem bei der geschlechterspezifischen Verteilung mit einem höheren Anteil des Adenokarzinoms bei Frauen [8].

Pathogenese des NSCLC

Tumore der Lunge entstehen in einem mehrstufigen Prozess, der sich mitunter über mehrere Jahre erstreckt. Bei diesem Prozess spielen die Akkumulation von Mutationen und

epigenetische Veränderungen eine kausale Rolle für das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen des NSCLC. Noxen wie Zigarettenrauch können die Tumorentstehung initiieren und beschleunigen.

Adenokarzinome entstehen typischerweise aus der malignen Transformation von schleimproduzierenden Drüsenzellen in den Bronchiolen und Alveolen und sind tendenziell in der Peripherie der Lunge lokalisiert. Sie verursachen nur wenige Frühsymptome [16] und stellen den häufigsten histologischen Subtyp weltweit dar [8]. Sie weisen im Vergleich zu anderen Lungenkarzinomen ein langsames Wachstumsverhalten auf [17].

Großzellige Karzinome entstehen aus undifferenzierten Tumorzellen, die keine ausreichenden histologischen Unterscheidungsmerkmale aufweisen, um sie den Adenokarzinomen oder den Plattenepithelkarzinomen zuordnen zu können. Die schlechte Differenzierung ist mit einem aggressiven Wachstumsverhalten assoziiert, so dass diese Tumore vergleichsweise früher metastasieren [18].

Plattenepithelkarzinome der Lunge entstehen in der Regel aus plattenepithelialen Veränderungen der Luftröhre und Bronchien und sind in der Mehrheit der Fälle zentral in den Hauptbronchien lokalisiert. Sie wachsen in der Regel langsam und metastasieren früh in die regionären Lymphknoten [19], jedoch im Vergleich später in andere Organe [16].

Sie sind stärker mit Rauchen assoziiert als andere Lungentumore [20-21] und benötigen Jahre, um sich von einem begrenzten Tumor zu einer invasiven Krebserkrankung zu entwickeln [20]. Die Abfolge der histopathologischen Veränderungen im Zuge der Entstehung des zentralen Plattenepithelkarzinoms ist gut charakterisiert. Zumeist verursacht durch chronische Schleimhautreizung, wie z. B. in Folge von Zigarettenrauch, durchläuft das bronchiale Epithel morphologische Veränderungen. Es entwickelt sich eine Hyperplasie, gefolgt von Metaplasie, Dysplasie und schließlich Karzinoma in situ [22].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen:

Mutationsstatus / Treibermutationen:

Eine wesentliche Bedeutung bezüglich der Prognose und Therapieentscheidung kommt neben der histopathologischen Zuordnung auch der molekularen Charakterisierung des NSCLC zu. Im Gewebe von Patienten mit einem Lungenkarzinom wurden zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen und somatische Mutationen identifiziert [23]. Dabei zeichnen sich verschiedene histopathologische Subtypen des Lungenkarzinoms durch charakteristische Mutationsmuster aus [23-24].

Durch die Identifizierung von speziellen genetischen Veränderungen als „Treibermutationen“ (Mutationen, die kritisch für die Krebsentwicklung und das Tumorstadium sind) wurde in den letzten Jahren vor allem bei den Adenokarzinomen ein wesentlicher Paradigmenwechsel in der Therapie des NSCLC ausgelöst. Infolgedessen wird zur Festlegung des Therapiestandards z. B. der EGFR-Mutations- und ALK-Translokations-Status der Tumore bestimmt, um die entsprechende zielgerichtete medikamentöse Therapie einzusetzen, für die eine signifikante Wirksamkeit bei den jeweiligen genetischen Veränderungen nachgewiesen

werden konnte [10,25]. Weitere aktuell laufende klinische Studien untersuchen die Wirksamkeiten von zielgerichteten Arzneistoffen bei anderen genetischen Treibermutationen, u. a. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), B-rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF), humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2), c-mesenchymal epithelial transition (c-MET) [26] und c-ros oncogene 1(ROS1) [27].

Entsprechend einer Untersuchung von Tumorproben von 733 Patienten wird die Verteilung der Anteile der beim Adenokarzinom identifizierten Treibermutationen in Abbildung 3-2 dargestellt [28]. Bei 466 dieser vollständig genotypisierten Patienten (64%) konnte eine Treibermutation identifiziert werden [28].

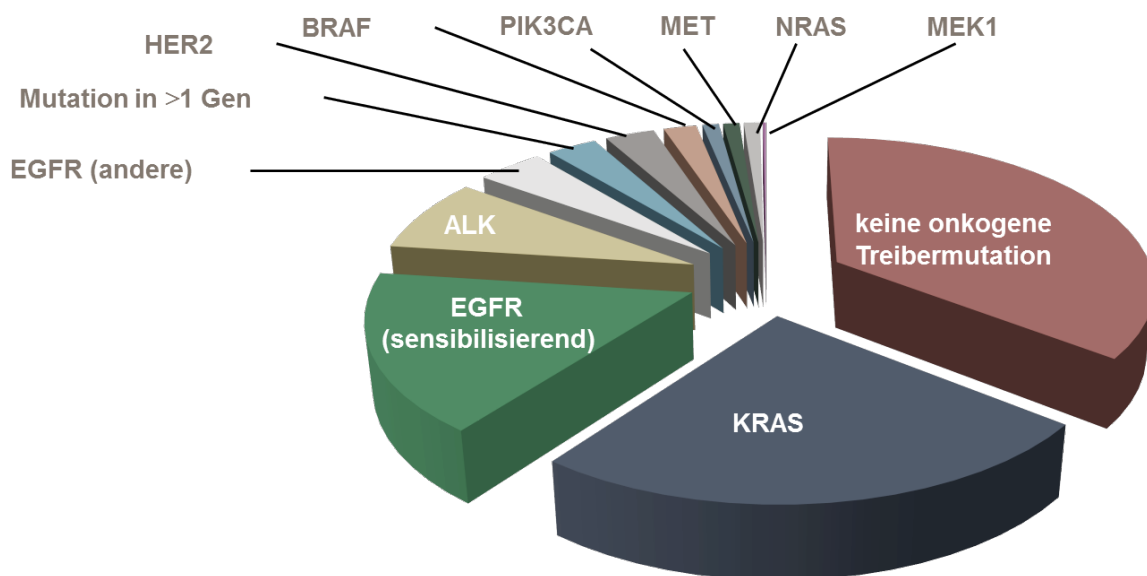


Abbildung 3-2: Identifizierte Treibermutationen beim Adenokarzinom der Lunge, modifiziert nach [28]

Abkürzungen: EGFR: Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), ALK: Anaplastic lymphoma kinase (Anaplastische-Lymphom-Kinase), HER2: Human epidermal growth factor receptor, BRAF: B isoform of rapidly accelerated fibrosarcoma, KRAS: Kirsten-rat avian sarcoma, PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, MET: Mesenchymal epithelial transition, NRAS: Neuroblastoma rous avian sarcoma, MEK1: MAP (Mitogen-activated protein) kinase/ERK (extracellular signal-regulated kinase) kinase 1

Schätzungen ergaben, dass ca. 10-15% [10,29] bzw. bis zu 28% [30] aller NSCLC-Fälle eine EGFR-Mutation aufweisen. Diese Mutationen betreffen primär Patienten mit Adenokarzinomen und treten nur selten bei einer plattenepithelialen Histologie auf [31-32]. Die Häufigkeit der EGFR-Mutationen beim Adenokarzinom unterscheidet sich zusätzlich deutlich zwischen westlichen (ca. 10%) und asiatischen Patienten. In der asiatischen Bevölkerung treten bei Adenokarzinomen erhöhte EGFR-Mutationsraten mit ca. 50% [32] auf. Weiterhin tritt eine EGFR-Mutation häufiger bei Nierauchern und Frauen auf [33].

Bezüglich der deutschen NSCLC-Patientenpopulation konnte in einer multizentrischen Studie mit 1.201 Patienten aktivierende EGFR-Mutationen bei 9,8% der Fälle nachgewiesen werden [34]. Der Anteil der Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation wird in Deutschland zwischen 2,1% (1,1%-3,0%) für Plattenepithel- und 16,9% (8,7%-25%) für Adenokarzinome beziffert [35-36].

Weiterhin konnte die deutsche Registerstudie REASON, die als aktuell umfangreichste Datenbasis für kaukasische Patienten mit NSCLC angesehen wird, folgende Ergebnisse aufweisen: In den Jahren 2009 bis 2011 konnten 4.196 Patienten eingeschlossen werden. Sie zeigt für diese eine EGFR-Mutationshäufigkeit im Stadium IIIB / IV von 10,3% (13,1% für Adenokarzinome, 2,5% für Plattenepithelkarzinome) [30].

In der personalisierten Therapie spielt der Mutationsstatus des EGFR-Gens bei der Behandlung des Adenokarzinoms eine bedeutende Rolle, da das Ausmaß der Wirksamkeit der TKI Gefitinib, Erlotinib und Afatinib vom Vorliegen definierter Mutationen (Treibermutationen) abhängig ist [10,37].

Neben aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen ist auch der Translokationsstatus des ALK-Gens ein wichtiger Prädiktor für die Wirksamkeit des ALK-Inhibitors Crizotinib beim Adenokarzinom. Die Häufigkeit einer ALK-Mutation wird je nach Quelle in einer Größenordnung von 2-7% der NSCLC-Patienten beziffert [32,38]. Über 95% aller ALK-Translokationen treten in Adenokarzinomen auf [23].

Mutationen im KRAS-Gen sind mit einer schlechten Prognose für das Überleben unabhängig von der Therapie assoziiert und besitzen gleichzeitig einen prädiktiven Wert hinsichtlich eines fehlenden Ansprechens auf EGFR-TKI sowie einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine platinhaltige Kombinationstherapie mit Vinorelbin [32]. KRAS ist die häufigste onkogene Mutation bei Adenokarzinomen: ca. 30% der Patienten mit einem Adenokarzinom weisen eine solche Mutation auf. In einem europäischen bzw. weißen US-amerikanischen Patientenkollektiv wurde die Rate des Auftretens mit 25%-35% ermittelt. Obwohl KRAS-Mutationen üblicherweise (90%-95%) bei Patienten mit Raucheranamnese gefunden werden, sind ca. 5% Nieraucher [31]. Zielgerichtete Arzneimittel gegen KRAS-Mutationen stehen beim NSCLC (oder einer anderen onkologischen Indikation) nicht zur Verfügung.

Im Vergleich zum Adenokarzinom finden sich beim Plattenepithelkarzinom teilweise andere Treibermutationen sowie eine unterschiedliche Verteilung der Anteile der Treibermutationen. Aus diesen Gründen kann eine zielgerichtete Therapie mit TKI beim Plattenepithelkarzinom bisher nicht erfolgen. Eine Untersuchung im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projektes“ zeigte, dass beim Plattenepithelkarzinom häufig somatische Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und in Komponenten verschiedener Signalwege auftreten, wie Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (CDKN2A) / RB1, NFE2L2 / Kelch-like ECH-associated protein (KEAP1) / CUL3, PI3K / AKT oder SRY-Box 2(SOX2) / Tumor Protein 63 (TP63) / NOTCH1. Diese Signalwege spielen unter anderem eine Rolle bei der

Zellzykluskontrolle, dem Ansprechen auf oxidativen Stress, apoptotischen Prozessen und der Zelldifferenzierung [39].

Auch EGFR-abhängige Signalwege können auf die Tumorgenese einen Einfluss ausüben. In über 80% der Plattenepithelkarzinome ist eine (Über-)Expression des EGFR nachweisbar [40-41]. Amplifikationen des EGFR-Gens wurden in ca. 7% der im Rahmen des TCGA-Projekts untersuchten Tumorproben beim Plattenepithelkarzinom gefunden [39].

Somatische, aktivierende Mutationen in den Exons 18-21 des EGFR-Gens sind beim Plattenepithelkarzinom dagegen sehr selten: In sechs größeren Studien mit überwiegend nicht-asiatischen Studienteilnehmern rangiert die Häufigkeit dieser Mutationen zwischen 0% und 4,9% [39,42-46]. Vermeintlich positive Befunde bezüglich EGFR-Mutationen können in manchen Fällen auf eine fehlerhafte histopathologische Zuordnung des Tumors zurückgeführt werden [31,42,44].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Sowohl die Prognose als auch die Therapieplanung sind entscheidend von der Tumorhistologie, den molekularchopathologischen Befunden, dem Krankheitsstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig [10,47].

Die Diagnostik beruht im Wesentlichen auf der zyto- und histopathologischen Typisierung des Tumors, der radiologischen Darstellung der anatomischen Ausbreitung des Tumors und einer Charakterisierung des Allgemeinzustands des Patienten. In jüngerer Zeit gewinnt auch die zuvor genannte molekularchopathologische Charakterisierung des Tumorgewebes eine größere Relevanz.

Beim klinischen Verdacht auf ein Lungenkarzinom stehen für die Diagnose verschiedene bildgebende Verfahren zu Verfügung, wie die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist vornehmlich die kontrastmittelverstärkte CT zur Untersuchung von Thorax und Oberbauch angezeigt. Die Bronchoskopie einschließlich der Probenentnahme ist die wichtigste Methode zur optischen und zytologischen Diagnosesicherung [1].

Die histopathologische und molekulargenetische Typisierung des Tumors ist aufgrund der spezifischen Therapiemodalitäten für die unterschiedlichen Differenzierungen wichtig.

So spielt im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom beim Adenokarzinom auch die schon beschriebene Bestimmung des Mutationsstatus des EGFR- bzw. des ALK-Gens für die Wahl der Tumorthherapie eine entscheidende Rolle bezüglich des Einsatzes von TKI. Für das Plattenepithelkarzinom wurden bislang noch keine Treibermutationen identifiziert, welche mittels einer zielgerichteten Therapie durch einen TKI behandelt werden könnten. Diese Beobachtung spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wider, die für Plattenepithelkarzinome eine Routine-Untersuchung auf EGFR-Mutationen außer bei Nierauchern oder leichten Ex-Rauchern nicht empfehlen [33].

Anatomische Ausbreitung des Tumors und Stadieneinteilung

Die Beschreibung der anatomischen Ausbreitung von Tumoren erfolgt anhand der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation: Die TNM-Einteilung (7. Auflage) basiert auf der Größe und Ausdehnung des Primärtumors in das umgebende Gewebe (T), der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (N) sowie auf dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2).

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wurde in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt und in Form eines Leitfadens vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union international contre le cancer (UICC) festgehalten.

Die aktuelle 7. Auflage lehnt sich an einer von der IASLC vorgenommenen Auswertung neuer Patientendaten an. Die von der IASLC durchgeführten Modifikationen sind von UICC und AJCC anerkannt und gelten seit dem Jahr 2010 [1]. In der aktualisierten 7. Auflage werden Patienten mit einem zytologisch bestätigten malignen Pleuraerguss, die gemäß der 6. Auflage dem Stadium IIIB zugeordnet wurden, nun dem Stadium IV zugeordnet [48].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation nach UICC (7. Auflage)

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei.
T1a	Läsion ≤ 2 cm.
T1b	Läsion > 2 cm und ≤ 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm.
T2b	Läsion > 5 cm ≤ 7 cm.
T3	Tumor größer als 7 cm. Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard. Hauptbronchus < 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei. Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge. Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehemalig T4).
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina. Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehemalig M1).
N Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors).
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten.

N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und/oder hilären und/oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten.
M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1a	Tumor mit knotigem Befall von Pleura und/oder Perikard mit oder ohne malignen Pleura- oder Perikarderguss. Tumorherde in der kontralateralen Lunge.
M1b	Fernmetastasen.

Quellen: [1,49-50]

Die sich aus der TNM-Klassifikation ergebende Stadieneinteilung ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Insgesamt werden vier verschiedene Stadien (I-IV) unterschieden, wobei mit Ausnahme des Stadiums IV die individuellen Stadien in weitere Substadien untergliedert sind (Stadium IA, IB; IIA, IIB; IIIA und IIIB). Ein Lymphknotenbefall kann gemäß der Einteilung ab Stadium IIA auftreten. Im Stadium IV liegen stets Fernmetastasen vor.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a T1b T2a T2b	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Stadium IIB	T2b T3 T3 gleicher Lappen ¹	N1 N0 N0	M0 M0 M0
Stadium IIIA	T1 T2 T3 T3 T3 gleicher Lappen ¹ T3 gleicher Lappen ¹ T4 Ausdehnung T4 Ausdehnung T4 Herd ipsilateral ² T4 Herd ipsilateral ²	N2 N2 N1 N2 N1 N2 N0 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung T4 Herd ipsilateral ² jedes T	N2 N2 N3	M0 M0 M0
Stadium IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Lungenmetastase) M1b (Fernmetastase)
¹ Herd/e im gleichen Lappen.			
² Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral.			

Quellen: [1,49]

Klinische Symptome und Lebensqualität

Da beim Lungenkarzinom im Frühstadium in der Regel kaum Symptome auftreten und bisher keine etablierten Routine-Untersuchungsverfahren zur Früherkennung von Lungenkarzinomen existieren, liegt bei Erstdiagnose bei der Mehrheit der Patienten mit NSCLC ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. In diesem Stadium zeigen ca. 90% der Patienten mehrere klinische Symptome [1,51] und deren Kontrolle ist neben der Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit ein Hauptziel der palliativen Chemotherapie.

Generell lassen sich die klinischen Symptome in primärtumor- und metastasenbedingte sowie systemische Symptome unterteilen:

Primärtumorbedingte Symptome

Primärbedingte Symptome werden zum einen durch das endobronchiale Wachstum und zum anderen durch die Ausbreitung des Tumors im Thorax verursacht. Häufig beobachtete, primärtumorbedingte Symptome sind Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektorat eines blutig-tingierten Sputums. Seltener auftretende Symptome sind Dysphagie, Stridor und Heiserkeit [1,51-52].

Metastasenbedingte Symptome

Metastasen können beim NSCLC in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und ZNS [52]. Bei etwa einem Drittel der Patienten sind Symptome als Folge von extrathorakalen (Fern-)Metastasen vorhanden, die in einer Vielzahl von Organsystemen auftreten können [51]. In Abhängigkeit des befallenen Organs sind folgende Symptome häufig zu beobachten: Schmerzen beim Knochenbefall; Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus beim Leberbefall; Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit beim Befall des zentralen Nervensystems [1].

Systemische Symptome

Zu den systemischen Symptomen gehören Anorexie, Gewichtsverlust, Asthenie, Fieber und Nachtschweiß. Systemische Symptome werden bei ca. einem Drittel der Patienten berichtet [1,52].

Lungenkarzinome können zudem mit zahlreichen verschiedenen paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein, die am häufigsten zu endokrinen, neurologischen oder rheumatischen Symptomen führen [51].

Symptome im Krankheitsverlauf

Klinische Symptome bei der Erstvorstellung weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf [51].

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung individueller Symptome, wie z. B. Dyspnoe, zu. In Abhängigkeit von der verabreichten Tumorthherapie ist eine eindeutige Abgrenzung zu den Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen der Therapie in Einzelfällen schwierig.

Zusammenfassend sind im Krankheitsverlauf maligner pneumologischer Erkrankungen, als Beispiel sei das NSCLC genannt, die drei unspezifischen Kardinalsymptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen zu nennen [47]. Insbesondere bei Dyspnoe handelt es sich um ein komplexes, von funktionellen und emotionalen Faktoren beeinflusstes Symptom. Die Faktoren sind für den Schweregrad und die subjektive Wahrnehmung der Dyspnoe verantwortlich und bilden sich individuell in der Lebensqualität ab [1].

Husten kann durch direkte (Obstruktion der Atemwege) und indirekte Effekte des Tumors beeinflusst werden. Zu den indirekten Effekten zählen unter anderem Pleuraergüsse oder Pneumonitiden (z. B. durch Strahlen- oder Chemotherapie verursacht).

Schmerzen sind in den häufigsten Fällen durch den Tumor (60-90%) und seltener durch die Therapie bedingt (10-25%) [1]. Da die Wahrnehmung der Schmerzen subjektiv ist, kann nur der Patient über das Ausmaß entscheiden und steht somit im Mittelpunkt der individuellen Schmerztherapie, die ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC darstellt.

Allgemeinzustand des Patienten

Für Prognose und Therapiewahl ist der Performance Status des Patienten ein zusätzlicher wichtiger Faktor [53]. Dieser kann anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) / World Health Organization (WHO)-Performance Status (PS) (Tabelle 3-3) auf einer 5-Punkte-Skala quantifiziert werden [1,54].

Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG-PS [1,54]

ECOG-PS	Erklärung / Beschreibung
0	normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
2	arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig
3	weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig
4	100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig
5	Tod

Verlauf der Erkrankung

Entsprechend der multinationalen prospektiven europäischen EPICLIN-LUNG Beobachtungsstudie (in acht europäischen Ländern) liegt das 1-Jahres-Überleben für Patienten in frühen Stadien (IA, IB, IIA) des NSCLC bei 78%, das für Patienten im Stadium IIb bei 61% und für Patienten im Stadium IV bei 45% [15]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Patienten mit Lungenkarzinom insgesamt in Deutschland für Frauen bei 21% und für Männer bei 16% [3]. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten im Stadium IV des NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von unter 5% [55].

Wie schon im Abschnitt über krankheitsbedingte Symptome erwähnt, befinden sich bei Erstdiagnose ca. 70% der Patienten mit NSCLC bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIB oder IV) der Erkrankung [15,56]. Aufgrund der Aggressivität und der oftmals raschen Metastasierung muss mit einer ungünstigen Prognose gerechnet werden. Dies spiegelt sich in einer begrenzten Gesamtüberlebenszeit von

unbehandelten Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV) wider. Sie liegt nach unterschiedlichen Angaben unter vier Monaten [57] bzw. zwischen zwei und fünf Monaten unter einer alleinigen Palliativbehandlung [58]. Bei adäquater Behandlung schwankt die Gesamtüberlebenszeit zwischen weniger als einem Jahr bis knapp zwei Jahren und ist von verschiedenen Faktoren wie Ausbreitung des Tumors, Tumorhistologie, Molekularpathologie, Geschlecht, Allgemeinzustand, Komorbidität und Alter abhängig [1,52,59]. Die Therapieziele sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des Lungenkarzinoms in der Regel – in Abhängigkeit von der Patientenpräferenz – auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie die Reduktion krankheitsbedingter Symptome bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität ausgerichtet.

Bezüglich der Tumorhistologie konnte in neueren klinischen Studien zu verschiedenen Erstlinien-Therapien gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben bei mehr als 12 Monaten für Patienten mit einem Adenokarzinom und zwischen 9,5 und 10,8 Monaten für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom lag [60-65].

Die Auswertungen eines deutschen Tumorregisters von Patienten mit einer palliativen Therapie für das fortgeschrittene NSCLC zeigen unabhängig von der Histologie ein medianes Überleben von 10,5 Monaten [66].

Übersicht Epidemiologie / Histologie / Stadien

Einen Gesamtüberblick über das Lungenkarzinom mit dem Anteil an NSCLC, den verschiedenen histologischen Subtypen bzw. Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose liefert die Abbildung 3-3:

Neu diagnostiziertes Lungenkarzinom					
NSCLC, 80% - 85% ^a					
Histologische Subtypen NSCLC in 11 europäischen Ländern (April 2009 bis Februar 2011; FRAME Studie) ^b					
nicht-plattenepithelial, 72%			Plattenepithel - karzinom 24%	Andere 3%	
Adenokarzinom 56%	Großzelliges Karz. 5%	NSCLC NOS 11%			
Histologisch diagnostizierte Subtypen NSCLC in 11 Ländern in Europa, Nordamerika, und Australien (1973-1988 bis 2002; 35,44 Millionen Personen-Jahre) ^c					
Adenokarzinom Männer: 20% - 44% Frauen: 27% -54%	Großzelliges Karz. Männer: 5% - 21% Frauen: 3% - 26%	Plattenepithelkarzinom Männer: 27% - 44% Frauen: 17% - 25%			
Histologisch diagnostizierte Subtypen NSCLC in 8 europäischen Ländern (2009; N = 3.508) ^d					
Adenokarzinom 44%	Großzelliges Karz. 7%	Plattenepithelkarzinom 29%			
Stadium bei Diagnose NSCLC, USA (2000 - 2008; N = 910.321) ^e					
I 26%	II 8%	III 27%	IV 39%		
Stadium bei Diagnose NSCLC in Europa (EPICLIN-Lung Studie; N = 3.508) ^d					
I 8,8% IA, 3,5% IB, 5,3%	II 7,2% IIA, 2,3% IIB, 4,9%	III 30,3% IIIA, 11,6% IIIB, 18,7%	IV 48,6%	unbekannt 5,1%	(IIIB + IV 67,3%)

Abbildung 3-3: Histologische Subtypen und Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose beim NSCLC

Abkürzungen: NSCLC=nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, NOS=nicht anderweitig spezifiziert

Referenzen: ^a Peters [33], ^b Schnabel [67], ^c Lortet-Tieulent [8], ^d Carrato [15], ^e Small [68]

Die Angaben der Abbildung 3-3 sind nicht uneingeschränkt auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar und setzen sich jedoch primär aus einer als repräsentativ zu betrachtenden Auswahl europäischer und US-amerikanischer Daten zusammen. Der NSCLC-Anteil an den Lungenkarzinomen wird hierbei mit 80-85% bemessen [33]. Basierend auf der europäischen FRAME Studie ergibt sich ein Anteil der nicht-plattenepithelialen Histologie von 72% vs. 24% für Plattenepithelkarzinome [67]. Dabei können Adenokarzinom-Raten zwischen 20-54% mit einem höheren Anteil bei Frauen nachgewiesen werden [8,15]. Europäische Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose zu 67,3% im Stadium IIIB / IV [15].

Die Inzidenz des NSCLC in Deutschland für 2011 wurde laut Angaben des RKI mit 52.717 Patienten beziffert [69].

Erstlinien-Therapie für Patienten mit NSCLC im Stadium IV

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC besteht aus der Kombination eines platinhaltigen Derivats mit einem Drittgenerations-Zytostatikum wie z. B. Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel oder Pemetrexed (nur für die überwiegend nicht-plattenepitheliale Histologie) [60,70-73]. Dabei sollte bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) entsprechend der deutschen S3-Leitlinie eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A) [1]. Für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie stellt Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin eine geeignete therapeutische Option dar [60]. Eine Fortsetzung der Pemetrexed-Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie bis zum Progress nach Abschluss der Erstlinien-Therapie führt zu einer Verbesserung des Überlebens [74]. Platinbasierte Schemata in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie wie Bevacizumab (monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, vascular endothelial growth factor, VEGF) sind indiziert für die Erstlinien-Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, metastasierten NSCLC außer vorwiegend plattenepithelialer Histologie [75-76].

Als Alternative bei Kontraindikation gegen ein Platinderivat können auch Kombinationstherapien zweier Drittgenerations-Zytostatika erwogen werden.

Im deutlich reduzierten Allgemeinzustand bzw. bei zusätzlich bestehenden Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Chemotherapie kann eine Monotherapie mit einem Drittgenerations-Zytostatikum in Betracht gezogen werden [1].

Grundsätzlich sollte eine Therapiedauer von vier bis sechs Zyklen der Erstlinien-Therapie angestrebt werden. Nach Abschluss der Erstlinien-Therapie kann bei Krankheitsstabilisierung oder besserem Ansprechen eine Erhaltungstherapie erwogen werden. Hierbei steht einerseits Erlotinib zur Verfügung, andererseits ist, wie zuvor bereits beschrieben, für das nicht-plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed als Erhaltungstherapie bis zum Krankheitsprogress etabliert [1].

Bei (selektierten) Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen stellen EGFR-TKI geeignete und zugelassene Optionen für eine Erstlinien-Therapie dar [1]. Entsprechend der ESMO-Guideline von 2014 werden EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) als bevorzugte Therapieoption für Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation empfohlen (1A). Für EGFR-Wildtyp-Patienten werden die EGFR-TKI als gegenüber einer Chemotherapie unterlegene Option nicht empfohlen (1A) [10].

Für Patienten mit plattenepithelialer Histologie gelten prinzipiell die zuvor beschriebenen Chemotherapieprinzipien. Da (neuere) zielgerichtete Therapien unabhängig von der Therapielinie für Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie bisher nicht zur Verfügung stehen, sind die Behandlungsoptionen limitiert.

Patienten mit Vorbehandlung – Zweitlinien-Therapie

Die Verbesserung der Überlebenszeit sowie die Kontrolle von tumorassoziierten Symptomen sind gemäß der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie die Ziele einer Zweitlinien-Therapie und somit auch in der für Ramucirumab in Frage kommenden Zielpopulation. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A) [1].

In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zum Zeitpunkt der Erstellung der S3-Leitlinie waren für die Behandlung in der Zweitlinie folgende Substanzen zugelassen: Docetaxel, Pemetrexed (nur für nicht-Plattenepithelkarzinome), Erlotinib sowie Gefitinib (bei aktivierenden Mutationen des EGFR, insbesondere del. 19; exon 21 L858R, Empfehlungsgrad B) [1].

Entsprechend der ESMO-Guideline sollte Patienten mit PS 0-2 eine Zweitlinien-Therapie angeboten werden. Als mögliche Optionen werden Pemetrexed (nur für nicht-Plattenepithelkarzinome) oder Docetaxel (Empfehlungsgrad 1B), Erlotinib für alle histologischen Subtypen (2B) oder Crizotinib (1A) für Patienten mit einer aktivierenden ALK-Mutation genannt [10].

Gemäß der ESMO-Consensus Conference sollte eine Zweit- oder Drittlinien-Therapie allen Patienten mit einem PS von 0 oder 1 angeboten werden. Unabhängig vom EGFR-Wildtyp-Status stehen Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib zur Auswahl, wobei für Patienten in einem guten Allgemeinzustand eine Chemotherapie als effektiver im Vergleich zu Erlotinib angesehen werden kann. Die Anwendung eines EGFR-TKI in der Zweitlinie wird für EGFR-mutierte Patienten, sofern kein TKI in der Erstlinie gegeben wurde, empfohlen. Crizotinib kann als Standard in der Zweitlinien-Therapie für Crizotinib-naive ALK-positive Patienten angesehen werden, die in der Erstlinie eine platinbasierte Kombinationstherapie erhalten haben [77].

Die gleichen Arzneimittel, die für eine Zweitlinien-Therapie generell eingesetzt werden, können auch für die Gruppe der älteren Patienten oder Patienten in reduzierten

Allgemeinzustand in Betracht gezogen werden. In der Leitlinie des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2016 werden für Patienten mit einer Tumorprogression nach einer vorherigen Therapie mit einem PS von 0-2 Pemetrexed und Erlotinib (nur für die nicht-plattenepitheliale Histologie), Gemcitabin, Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Nivolumab und Pembrolizumab (für Tumore mit einer Programmed death (PD)-L1-Expression) [32] genannt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der schlechten Prognose eines fortgeschrittenen NSCLC ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf für diese Patientenpopulation, der bisher nicht ausreichend gedeckt wurde. Die schlechte Prognose drückt sich vor allem in den reduzierten 5-Jahres-Überlebensraten aus und spiegelt sich in maximalen Ansprechraten von 30-40% auf eine Erstlinien-Chemotherapie wider [78]. Letztlich erfahren fast alle Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nach erfolgter Erstlinien-Therapie eine Tumorprogression bzw. ein Rezidiv mit der Notwendigkeit für weitere antineoplastische Therapien [79].

Wie in Abbildung 3-4 in einer Übersicht dargestellt, gab es für die Ramucirumab-Zielpopulation in der Zweitlinien-Therapie oder in weiteren Linien nach einer Erstlinien-Therapie des NSCLC in den letzten 15 Jahren nur limitierte Fortschritte für die betreffenden Patienten.

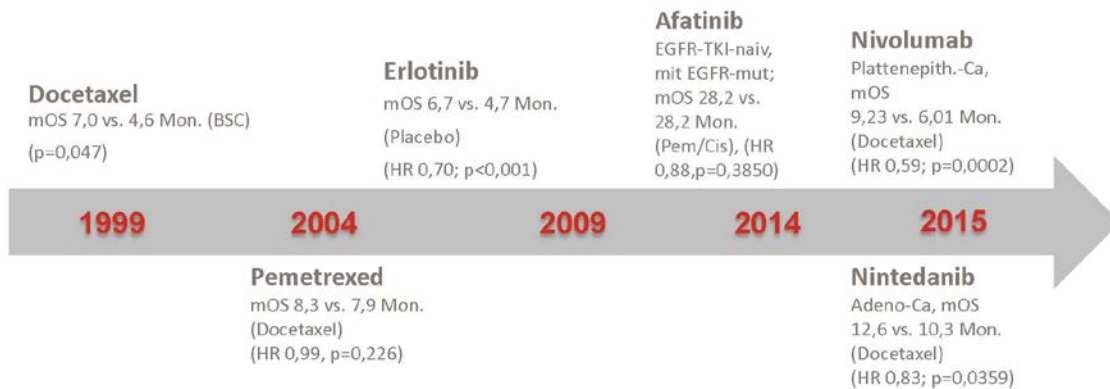


Abbildung 3-4: Zweitlinien-Therapie des NSCLC, Entwicklung der letzten 15 Jahre ([80], adaptiert Lilly Deutschland)

Referenzen: Docetaxel [81], Erlotinib [82], Pemetrexed [61,83], Afatinib [84-85], Nintedanib [86], Nivolumab [87];

Abkürzungen: Ca: Karzinom; Cis: Cisplatin, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; mOS: medianes Gesamtüberleben, Pem: Pemetrexed, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Mit Docetaxel, Pemetrexed (für die nicht-plattenepitheliale Histologie) und Erlotinib als zugelassene Zweitlinien-Therapien ist ein medianes Gesamtüberleben von ca. sieben bis acht Monaten erreichbar. In einer kanadischen Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung dieser Zweitlinien-Therapieoptionen eine gesteigerte Patientenzahl mit einer Zweit- und Folgetherapie behandelt werden konnte und auch ein verlängertes Gesamtüberleben erreichten [88].

Bislang konnte außer der REVEL Studie keine andere Studie (mit Ausnahme von Subgruppenanalysen) für die Hinzunahme eines neuen Wirkstoffes zu einer Standard Zweitlinien-Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen bzw. es konnte keine Kombinationstherapie für die Gesamtstudienpopulation (histologieunabhängig) einen Nutzen bezüglich des Gesamtüberleben zeigen [10].

Für Nintedanib wurde in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zu einer Docetaxel-Monotherapie in der LUME-LUNG 1 Studie lediglich für die Adenokarzinom-Histologie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt (medianes OS [95%-Konfidenzintervall-(KI)] 12,6 Monate [10,6;15,1] vs. 10,3 Monate [8,6;12,2]; Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,99], p=0,0359). In der Gesamtstudienpopulation der LUME-LUNG 1 Studie konnte keine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden [86].

Der EGFR-TKI Afatinib wurde in zwei randomisierten Phase-III-Studien gegen eine cisplatinbasierte Chemotherapie bei EGFR-Mutations-positiven Adenokarzinomen der Lunge (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) untersucht, wobei auch vortherafierte Patienten eingeschlossen waren. In der Gesamtpopulation konnte in beiden Studien keine Verbesserung des

Gesamtüberleben gezeigt werden, jedoch für solche Patienten mit del19 EGFR-Mutationen. Anzumerken ist, dass Patienten mit einer EGFR-Mutation grundsätzlich ein verlängertes Gesamtüberleben zeigen. Ausgenommen davon sind Patienten mit einer Leu858Arg EGFR-Mutation ohne Ansprechen auf Afatinib. Gegebenenfalls ist es als unterschiedliches Krankheitsbild zu betrachten [84].

Bezogen auf alle Lungenkarzinompatienten konnte in den letzten Jahrzehnten in Abhängigkeit von Datenerhebungen in verschiedenen Ländern eine mäßige Verlängerung des 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebens erreicht werden [16,89]. Ein systematischer Review von klinischen Studien in der Zweitlinien-Therapie des NSCLC konnte teilweise einen Überlebensvorteil, jedoch nur selten eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen [90].

Die relevante Zielpopulation für eine Ramucirumab-Kombinationstherapie mit Docetaxel sind erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Für Ramucirumab konnte in der REVEL Studie erstmals für die Kombination einer zielgerichteten und einer Chemotherapie eine klinisch signifikante und relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens und damit ein geringer Zusatznutzen für diese schwer zu behandelnde Population unabhängig von der Histologie und damit ein Therapiefortschritt gezeigt werden. Diese konsistenten Effekte waren weitgehend über die Subgruppen nachweisbar und zeigten sich insbesondere auch unabhängig von der Histologie sowohl für nicht-plattenepitheliale als auch die plattenepithelialen Tumore [91-92].

Bezugnehmend auf die zugelassene Indikation für Ramucirumab werden im Folgenden mit Fokus auf die Zweitlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC die Studiendaten für die vom G-BA zur Auswahl genannten ZVT, die sowohl unspezifisch und breit wirksame Zytostatika sowie lediglich für selektierte Patientengruppen einsetzbare zielgerichtete Wirkstoffe umfasst, zusammenfassend beschrieben:

Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden).

oder

Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen).

Docetaxel

In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie wurde Docetaxel im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit NSCLC untersucht, die zuvor mit einer

platinbasierten Chemotherapie behandelt worden waren. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 im Stadium IIIB / IV mit einer oder mehreren platinbasierten Chemotherapie-Regimen in der Vorgeschichte und randomisiert auf eine Behandlung mit Docetaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² (49 Patienten) oder 75 mg/m² (55 Patienten) alle drei Wochen oder BSC (100 Patienten). Das mediane Gesamtüberleben in der gesamten Docetaxel-Gruppe (100 mg/m² und 75 mg/m²) betrug 7,0 Monate vs. 4,6 Monate im BSC-Arm (log-rank test, p=0,047). Das Signifikanzniveau der Differenz lag für Docetaxel 75 mg/m² vs. BSC (7,5 vs. 4,6 Monate; log-rank test, p=0,010; 1-Jahres Überleben, 37% vs. 11%; chi² test, p=0,003) niedriger als für Docetaxel 100 mg/m² vs. BSC. Eine febrile Neutropenie trat bei elf Patienten mit Docetaxel 100 mg/m² (davon drei Todesfälle) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75 mg/m² auf [81].

Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen gilt auf Grundlage dieser Studie als effektives Zweitlinien-Therapeutikum mit beherrschbaren Nebenwirkungsspektrum (v. a. Neutropenie).

Pemetrexed

Pemetrexed ist zugelassen für Patienten mit NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie [83], wird jedoch vorzugsweise in der Erstlinien-Therapie eingesetzt. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit einem Nicht-Unterlegenheits-Design bei 571 Patienten mit PS 0-2, die mit einer vorherigen Chemotherapie für ein fortgeschrittenes NSCLC behandelt worden waren, wurde Pemetrexed 500 mg/m² vs. Docetaxel 75 mg/m² untersucht.

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) betrug 2,9 Monate in beiden Behandlungsarmen, das mediane Gesamtüberleben 8,3 vs. 7,9 Monate (p=nicht signifikant), wodurch die vergleichbare Wirksamkeit (im Sinn von Nicht-Unterlegenheit) nachgewiesen wurde. Die Patienten der Docetaxel-Gruppe hatten häufiger eine Grad 3 oder 4 Neutropenie (40,2% vs. 5,3%; p<0,001), eine febrile Neutropenie (12,7% vs. 1,9%; p<0,001), Neutropenien mit Infektionen (3,3% vs. 0,0%; p=0,004), Hospitalisationen für neutropenisches Fieber (13,4% vs. 1,5%; p<0,001), Hospitalisationen aufgrund anderer Nebenwirkungen (10,5% vs. 6,4%; p=0,092), eine Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) (19,2% vs. 2,6%, p<0,001) und eine Alopezie (37,7% vs. 6,4%; P<0,001). Insgesamt zeigte eine Therapie mit Pemetrexed eine vergleichbare Wirksamkeit bei signifikant weniger Nebenwirkungen [93].

Erlotinib, Gefitinib

Das Ausmaß der Wirksamkeit aller EGFR-TKI ist prinzipiell abhängig vom EGFR-Mutationsstatus im NSCLC-Tumorgewebe. Beim Auftreten aktivierender EGFR-Mutationen zeigen die TKI eine bessere Wirksamkeit bezüglich Ansprechrate und progressionsfreien Überlebens als bei Nachweis eines EGFR-Wildtyp. Im Falle des Vorliegens eines EGFR-Wildtyps zeigen die TKI in der Erstlinie keine Überlegenheit gegenüber herkömmlichen platinbasierten Kombinations-Chemotherapien [10]. Daher sind die TKI Erlotinib, Gefitinib und Afatinib für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen

und / oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen [85,94-95] in der Erstlinie zugelassen.

Die Wirksamkeit von Erlotinib als Zweit- / Drittlinien-Therapie wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 731 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hatte. Die Patienten erhielten nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder einmal täglich 150 mg Erlotinib oder Placebo als orale Gabe. Der primäre Endpunkt, die mediane Gesamtüberlebenszeit, betrug in der Erlotinib-Gruppe [95%-KI] 6,7 Monate [5,5;7,8] gegenüber 4,7 Monaten in der Placebo-Gruppe [4,1;6,3]. Bei 45% der Patienten mit bekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis [95%-KI] bei Patienten mit EGFR-positivem Tumor 0,68 [0,49;0,94] und bei Patienten mit EGFR-negativem Tumor 0,93 [0,63;1,36]. Bei den verbleibenden 55% der Patienten mit unbekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis [95%-KI] 0,77 [0,61;0,98]. Das mediane progressionsfreie Überleben [95%-KI] betrug 9,7 Wochen [8,4;12,4] in der Erlotinib-Gruppe gegenüber 8,0 Wochen [7,9;8,1] in der Placebo-Gruppe [82,94].

Erlotinib ist grundsätzlich für vorbehandelte NSCLC-Patienten unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus zugelassen, die Wirksamkeit beim EGFR-Wildtyp wird diskutiert. In einer randomisierten kontrollierten italienischen Studie von Erlotinib vs. Docetaxel in der Zweitlinien-Therapie des NSCLC mit EGFR-Wildtyp (TAILOR Studie), bestätigte sich eine höhere Effektivität der Chemotherapie mit einem Gesamtüberleben [95%-KI] von 8,2 Monaten [5,8;10,9] unter Docetaxel vs. 5,4 Monaten [4,5;6,8] mit Erlotinib (HR [95%-KI] 0,73 [0,53;1,00]; $p=0,05$) [96].

Gefitinib

Die randomisierte Phase-III-Studie INTEREST wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, durchgeführt. In der Gesamtpopulation wurde im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben und in der objektiven Ansprechrates kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gefitinib und Docetaxel (75 mg/m^2) beobachtet.

Die randomisierte Phase-III-Studie ISEL wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durchgeführt, die eine oder zwei Chemotherapien erhalten hatten und refraktär oder intolerant gegenüber ihrer letzten Behandlung waren. Gefitinib plus BSC wurde mit Placebo plus BSC verglichen. Gefitinib verlängerte das Überleben in der Gesamtpopulation nicht. Die Überlebensdaten unterschieden sich bezüglich des Raucherstatus und der ethnischen Abstammung [95].

Crizotinib

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC nach vorausgehender platinbasierter Therapie wurde in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (PROFIL 1007) mit 347 Patienten untersucht. Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass Crizotinib 250 mg (zweimal täglich), der

dem Behandlungsstandard entsprechenden Zweitlinien-Chemotherapie (Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m², alle 21 Tage intravenös (i. v.) verabreicht), bezogen auf die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von Patienten, denen zuvor nur ein platinbasiertes Chemotherapieregime für die Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positivem NSCLC verabreicht wurde, überlegen ist.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (medianes PFS [95%-KI] 7,7 Monate [6,0;8,8] vs. 3,0 Monate [2,6;4,3], HR [95%-KI] 0,49 [0,37;0,64] p<0,0001). In der vorläufigen Analyse des Gesamtüberlebens gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie [97].

Weiterhin hat Crizotinib 2015 eine Zulassungserweiterung erfahren [97]. Nun ist Crizotinib auch in der Erstlinien-Behandlung der ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zugelassen. Bei Progress nach einer Crizotinib-Therapie kann nun – ebenfalls nach Zulassung – die Weiterbehandlung mit Ceritinib erfolgen [98]. Eine platinbasierte Behandlung (als Grundlage der Zulassung für Ramucirumab) erfolgt nun vielfach erst nach einer TKI-Behandlung bei ALK-positiven Patienten.

Bevacizumab

Der gegen den VEGF gerichtete monoklonale Antikörper Bevacizumab ist zugelassen in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie [76]. Bevacizumab besitzt keine Zulassung für eine Zweitlinien-Therapie und wird daher nicht näher dargestellt.

Fazit:

Die Therapie des NSCLC bleibt – insbesondere bezüglich der Linien nach einer Erstlinien-Therapie mit limitierten Therapieoptionen, vor allem für Patienten, die nicht für eine Pemetrexed-Therapie geeignet sind und für solche, für die keine „Treibermutation“ gerichtete Therapie verfügbar ist, weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden gesundheitlichen Herausforderungen.

Hieraus resultiert weiterhin ein dringender Bedarf an neuen Behandlungsoptionen mit zielgerichteten Therapien in der für Ramucirumab relevanten Zielpopulation: Eine wirksame und sichere Therapie für Patienten mit Progression während oder nach einer Erstlinien-Therapie des NSCLC, die zu einer Verlängerung des Überlebens in Kombination mit einer Chemotherapie führt und vor allem unabhängig von der vorliegenden Histologie eingesetzt werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ramucirumab

Für die Behandlung des NSCLC bei einer Progression nach einer Erstlinien-Therapie stellt die Einführung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel einen entscheidenden, signifikanten und therapeutisch relevanten medizinischen Fortschritt dar. Ramucirumab ist

zudem das erste zielgerichtete Arzneimittel, welches bei Progression nach Erstlinien-Therapie unabhängig von der Histologie in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden kann.

Die klinische Wirksamkeit von Ramucirumab wurde mit der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie REVEL untersucht, die Docetaxel und Ramucirumab vs. Docetaxel und Placebo bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit Tumorprogression nach einer platinbasierten Therapie verglich.

REVEL ist die erste Studie, die zeigen konnte, dass mit einer Kombinationstherapie bestehend aus einer biologischen und einer Chemotherapie eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (10,51 vs. 9,13 Monaten) in der Gesamtpopulation des NSCLC erreicht wurde [91].

Ramucirumab zeigte dabei einen Nutzen bei weiteren Endpunkten, einschließlich des progressionsfreien Überlebens (4,50 vs. 3,02 Monaten) und der Ansprechrate. Ein weiterhin konsistenter Vorteil für das Gesamtüberleben wurde sowohl für die gesamte Intention-to-treat (ITT)-Studienpopulation wie auch bei den meisten der Subgruppen nachgewiesen. Bezüglich der Histologien (plattenepithelial und nicht-plattenepithelial) konnte ebenfalls ein konsistenter Nutzen im Gesamtüberleben gezeigt werden. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bestätigten sich insgesamt moderate und handhabbare Risiken, die bezüglich der plattenepithelialen Tumoren nicht mit einer erhöhten Rate von respiratorischen Blutungen assoziiert war. Die Lebensqualität in Bezug auf die Gesamtstudienpopulation wurde durch die Kombinationstherapie nicht beeinträchtigt [80,91-92].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Ramucirumab ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [99], die damit die relevante Zielpopulation darstellen.

Multinationale / globale Daten

Nach Globocan ist das Lungenkarzinom insgesamt seit Jahrzehnten weltweit die häufigste Krebserkrankung, mit ca. 1,8 Millionen neuen Erkrankungen im Jahr 2012 (12,9% der

gesamten Krebserkrankungen) [100]. Es ist damit die häufigste Krebsart bei Männern weltweit (1,2 Millionen) mit den höchsten geschätzten altersstandardisierten Inzidenzraten in Mittel- und Osteuropa (53,5 pro 100.000) und Ostasien (50,4 pro 100.000). Bei Frauen liegen die Inzidenzraten generell niedriger, historisch bedingt durch ein unterschiedliches Rauchverhalten, mit den höchsten geschätzten Inzidenzraten für Nordamerika (33,8) und Nordeuropa (23,7) sowie Ostasien (19,2). Das Lungenkarzinom ist gleichzeitig die häufigste Krebstodesursache weltweit (1,59 Millionen Todesfälle, entsprechend 19,4% aller Krebsfälle) [100]. Die hier aufgeführten Zahlen beziehen sich auf Lungenkarzinome insgesamt. Da NSCLC etwa 80-85% aller Lungenkarzinome umfasst, dürften die Inzidenz-Zahlen für NSCLC entsprechend 15-20% niedriger sein.

Europa

Unter Verwendung populationsbasierter Daten und Auswertung von Totenscheinen wurde die Mortalität für Lungenkarzinome für die Europäische Union (EU) geschätzt. Hieraus ergeben sich für das Jahr 2014 geschätzte Todesfälle von 187.300 Männern und 84.500 Frauen [101]. Die entsprechenden Zahlen für 2015 betragen 191.900 für Männer sowie 87.500 für Frauen. Das Lungenkarzinom bleibt damit die häufigste Krebstodesursache in der EU mit allerdings abnehmendem Trend für Männer in allen Ländern der EU, dagegen jedoch mit zunehmenden Mortalitätsraten bei Frauen [102].

Gemäß der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG Beobachtungsstudie werden für das für die Zielpopulation relevante Stadium IV des NSCLC die 1-Jahres-Überlebensrate mit 45% und das mediane Gesamtüberleben mit 10,8 Monaten angegeben [15].

Entsprechend der EPICLIN-Lung Studie erhielten 82,2% der 1.701 Patienten mit NSCLC im Stadium IV eine Chemotherapie (adjuvant, neoadjuvant, Erstlinie oder spätere Linien) [15]. 71,6% der Patienten erhielten mindestens eine Erstlinien-Chemotherapie [15]. Von den 1.218 Patienten im Stadium IV mit einer Erstlinien-Chemotherapie, erhielten 75,6% eine platinbasierte Chemotherapie, 14,3% ein Schema ohne Platin, 5,7% ein Regime mit Bevacizumab, 4,0% Studientherapien und 0,3% BSC. 44,4% der Patienten bekamen nach einer Erstlinie auch eine Zweitlinien-Therapie [15].

Die multizentrische SELECTTION (Survey in European Lung Cancer Evaluating Choice of Treatment and Tolerability in Observed NSCLC) Studie war eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Erfassung der Therapie und der Zeit vom Beginn einer Zweitlinien-Therapie bis zum Therapieende. Insgesamt 1.012 Patienten aus elf Ländern (größtenteils aus Europa, u. a. Deutschland) wurden zwischen Oktober 2006 bis Januar 2008 eingeschlossen. Eine Zweitlinien-Therapie mit Pemetrexed erhielten 468 Patienten (46,2%), mit Docetaxel 232 Patienten (22,9%), mit Erlotinib 207 Patienten (20,4%) und mit anderen Präparaten 106 Patienten (10,5%) [103].

Weitere Daten zur Häufigkeit und NSCLC Subtypen wurden in der FRAME Studie erhoben. Diese in Europa durchgeführte prospektive Studie untersuchte NSCLC Patienten, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie zwischen April 2009 bis Februar 2011 behandelt wurden. 1.567 Patienten konnten für die Analyse ausgewertet werden. Das mediane Alter der

Patienten betrug 64 Jahre und 82,2% hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Als histologische Subtypen wurden in 72,2% der Patienten eine nicht-plattenepitheliale Histologie (am häufigsten ein Adenokarzinom mit 55,8% oder ein NSCLC NOS mit 11,0%) ermittelt. 24,4% hatten ein Plattenepithelkarzinom. Krankenhausärzte stellten mit 67,7% den größten Teil der behandelnden Ärzte dar. 2,3% der Patienten wiesen eine EGFR-Mutation auf, allerdings bei einem insgesamt getesteten Anteil von lediglich 26% [67].

Situation in Deutschland

Die Epidemiologie speziell in Deutschland wird im Folgenden anhand der Daten des RKI [3,69], der International Agency for Research on Cancer (IARC) [2] sowie den Hochrechnungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) beschrieben.

Fragestellung und methodisches Vorgehen

Die Prävalenz und Inzidenz des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC wird ausgehend von epidemiologischen Daten des Lungenkarzinoms insgesamt abgeleitet und in weiteren Schritten auf die Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie eingegrenzt. Dazu wurden zunächst verschiedene Daten aus der Primärliteratur, aus öffentlichen Krebsregistern und Nutzendossiers von Lungenkrebspräparaten bewertet, um relevante epidemiologische Maßzahlen für die Patienten der Zielpopulation zu erhalten. Dabei wird insbesondere auf bereits existierende und vom G-BA bewertete Nutzendossiers in der Indikation Lungenkarzinom zu Afatinib (initiales Nutzendossier) [35], Nintedanib [104] und Crizotinib [105] verwiesen, die Angaben zur Inzidenz / Prävalenz des Lungenkarzinoms und dem Anteil an NSCLC oder eine Relevanz für die Ramucirumab-Therapielinie (Zweitlinie) enthalten.

Alle relevanten Quellen werden im Folgenden genannt und die Vorgehensweise zur Ermittlung der Datenlage wird beschrieben. Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms sowie weitere epidemiologische Daten zu histologischen Subgruppen, zum Krankheitsstadium und Vortherapien werden in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem Krebsregister erfasst. Somit ist die verfügbare Datenlage insgesamt sehr heterogen und unterschiedlichen Interpretationen zugänglich.

Generelle Kriterien zur Bestimmung der Zielpopulation

- Inzidenz – Anzahl der Patienten, die jährlich neu an einem Lungenkarzinom erkranken
- Prävalenz – Anzahl der Patienten, die innerhalb einer bestimmten Periode oder zu einem bestimmten Zeitpunkt mit der Diagnose Lungenkarzinom leben.
- Anteil der Lungenkarzinompatienten mit einem NSCLC
- Verteilung nach Stadien – Ermittlung des Anteils der Patienten im Stadium IIIB und IV nach UICC (7. Auflage)

- Verteilung der Patienten nach Therapielinien – Erstlinien-Therapie, einschließlich Therapieschemata (platinhaltig) sowie Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer Folgetherapie nach Erstlinien-Therapie

Epidemiologische Maßzahlen für Lungenkrebs (ICD-10 C33-C34) in Deutschland

Inzidenz und Mortalität

Zur Ermittlung der Inzidenz, Inzidenzrate, Sterbefälle und Sterberate des Lungenkarzinoms (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10 C33-C34) wurden die gemeinsam publizierten Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI und des GEKID als Hauptquelle herangezogen [3]. Die entsprechenden epidemiologischen Maßzahlen für die Jahre 2010 und 2011 und eine Prognose für das Jahr 2014 für Deutschland sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Inzidenz- und Sterberaten sind jeweils altersstandardisiert (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) pro 100.000 Personen angegeben [3,69]. Bei den genannten öffentlich verfügbaren RKI-Daten kann nicht zwischen NSCLC und SCLC differenziert werden. Zudem sind die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miterfasst, die jedoch aufgrund der geringen Inzidenz bezüglich der Gesamtzahlen vernachlässigt werden können. Auf Marktforschungsanalysen wurde aufgrund des Bias weitgehend verzichtet.

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms und Mortalität in Folge von Lungenkarzinomen in den Jahren 2010 und 2011 mit Prognose für das Jahr 2014 in Deutschland [3,69]

Variable	2010			Prognose für 2014 (basierend auf den Daten von 2010)			2011 [69]		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
Neuerkrankungen	17.030	35.040	52.070 ¹	19.600	36.000	55.600 ¹	17.576	35.141	52.717 ¹
Stand. ER^{2,3}	26,5	60,7	k. A.	29,2	57,8	k. A.	26,9	59,4	k.A.
Sterbefälle	13.627	29.381	43.008 ¹	k. A.	k. A.	k. A.	14.291	29.653	43.944 ¹
Sterberate^{2,3}	19,8	49,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20,6	48,9	k.A.
5-Jahres Präval.	27.100	49.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	27.688	49.525	77.213 ¹
Relative 5-Jahres-Überleb.-rate	21 (17-28)	16 (14-19)					21%	16%	
n=Anzahl k. A.=keine Angaben. ¹ eigene Berechnung (Addition der Fallzahlen für Männer und Frauen). ² Standardisierte Erkrankungsrate bzw. standardisierte Sterberate: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung bzw. Europastandard (2011). ³ n: je 100.000 Personen									

Im Jahr 2010 erkrankten nach Schätzungen des ZfKD (RKI) und GEKID in Deutschland 17.030 Frauen (Inzidenzrate: 26,5) und 35.040 Männer (Inzidenzrate: 60,7) neu an einem Lungenkarzinom. Die Inzidenzrate ist im betrachteten Zeitraum für Männer mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Frauen. Insgesamt betrug im Jahr 2010 die Zahl neuer Erkrankungsfälle 52.070 [3]. Die Zahlen für 2011 zeigen eine leicht steigende Inzidenz von 35.141 Männern und 17.576 Frauen entsprechend einer Gesamtzahl von 52.717 Patienten [69].

Insgesamt traten 43.944 Sterbefälle in Folge eines Lungenkarzinoms im Jahr 2011 auf. Die Sterberate war für Männer mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Frauen: 14.291 Frauen (Sterberate: 20,6) und 29.653 Männer (Sterberate: 48,9) starben an den Folgen ihrer Lungenkrebserkrankung.

Im Jahr 2014 sind einer Prognose des RKI zufolge ca. 19.600 Frauen (Inzidenzrate: 29,2) und 36.000 Männer (Inzidenzrate: 57,8) neu an einem Lungenkarzinom erkrankt. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 55.600 prognostizierten Neuerkrankungsfällen [3].

Generell ist seit Ende der 1990iger Jahre bis zum Jahr 2010 der Trend zu beobachten, dass die Inzidenz- und Sterberaten für Männer leicht aber kontinuierlich abnahmen, wohingegen für Frauen im vergleichbaren Zeitraum für beide Messgrößen ein Anstieg zu verzeichnen war [3].

Obwohl die Inzidenzrate bei den Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland leicht an. Bei den Frauen führte die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung zu einer insgesamt deutlichen Zunahme der Zahl der Neuerkrankungen (Abbildung 3-5)

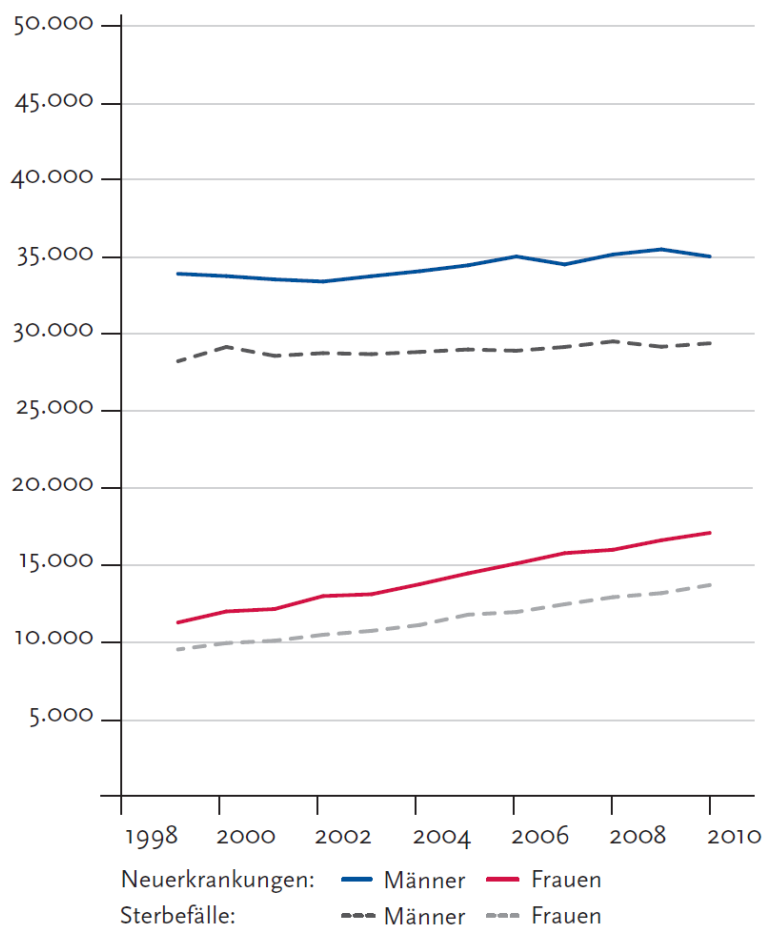


Abbildung 3-5: Entwicklung der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2010 [3]

Die Entwicklung der Mortalität verlief bei beiden Geschlechtern weitgehend analog zur Inzidenz.

Die Inzidenzrate für Frauen und Männer unterhalb eines Alters von 40 Jahren ist sehr gering und nimmt mit steigendem Alter bis zur Altersgruppe der 80 bis 84-jährigen stetig zu. Das

mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 70 Jahre bei Männern und 68 Jahre bei Frauen [3].

Der GEKID-Atlas stellt Krebsneuerkrankungen (Inzidenz) bzw. die Krebssterblichkeit (Mortalität) auf Ebene der deutschen Bundesländer für 25 ausgewählte Tumorarten bzw. -gruppen und Krebs insgesamt dar. Grundlage hierfür sind die durch die epidemiologischen Krebsregister registrierten Neuerkrankungen in den einzelnen Bundesländern. Diese Daten werden seit vielen Jahren in Jahresberichten publiziert. Im GEKID-Atlas werden altersstandardisierte Raten (pro 100.000 Personen pro Jahr, altersstandardisiert auf den Europastandard) und absolute Erkrankungszahlen gezeigt. Als Bezugspunkt für diese länderspezifischen Zahlen und Raten wird eine aktuelle Hochrechnung für Deutschland vergleichend dargestellt. Nicht alle Bundesländer lassen sich uneingeschränkt und zu jedem Zeitpunkt miteinander vergleichen. Unterschiede in der Vollzähligkeit der Datenerfassung (auch im zeitlichen Verlauf), unterschiedliche Anteile von Personen, die nur auf Grund einer Todesbescheinigung erfasst wurden, aber auch regional unterschiedliche ausgeprägte Krebsfrüherkennungsprogramme, können zu artifiziellen Veränderungen der Zahlen und Raten führen. Steigt beispielsweise die Vollzähligkeit der Erfassung in einem Krebsregister, so wird sich dies in der entsprechenden Kurve in Form einer (scheinbar) steigenden Krebshäufigkeit niederschlagen. Tatsächlich steigt aber nicht die Krebshäufigkeit, sondern nur die Zahl der Krebserkrankungen, die mittlerweile vom Krebsregister erfasst wurden.

Die im GEKID-Atlas genannten Neuerkrankungsfälle für das Lungenkarzinom (C33-C34, betragen für das Jahr 2011 34.076 für Männer und 16.537 für Frauen [106] mit einer Gesamtzahl von 50.613. Im Jahr 2012 entspricht dies einer Gesamtzahl von 49.285 (Männer: 32.734 und Frauen: 16.551) [106] und liegen damit leicht unter den RKI-Zahlen von 2010 (52.070), 2011 (52.717) bzw. den prognostizierten Daten für 2014 (55.600 Neuerkrankungen).

Prävalenz

Entsprechend den aktuellsten Angaben des RKI für das Lungenkarzinom für 2011 wird die 5-Jahres-Prävalenz mit 49.525 für Männer und 27.688 für Frauen beziffert bzw. mit 77.213 für beide Geschlechter [69].

Im Zeitverlauf zeigt sich bei den Frauen entsprechend der deutlich gestiegenen Inzidenzraten eine starke Zunahme der Prävalenzen um bis zu 150%. Die Prävalenzen der Männer sind seit dem Jahr 1990 zwischen 15% (1-Jahres-Prävalenz) und 45% (10-Jahres-Prävalenz) angestiegen. Diese Entwicklung ist, bei rückläufigen Inzidenzraten, überwiegend auf die demografischen Veränderungen zurückzuführen [3].

Anteil NSCLC, Histologie, Tumorstadien, Therapielinien

Eine von Schmidt et al. im Jahr 2013 durchgeführte systematische Literatursuche sowie die anschließende Auswertung einschließlich Krebsregisterdaten ermittelte Schätzwerte u. a. für den Anteil von Patienten mit NSCLC bezogen auf alle Lungenkarzinomfälle sowie den Anteil der unterschiedlichen Histologien, Mutationen, Tumorstadien und Therapielinien bezogen auf

alle NSCLC-Fälle in Deutschland [36]. Diese Auswertung ist gleichzeitig Grundlage der epidemiologischen Daten und Berechnung der Patientenzahlen für die Zielpopulation des initialen Nutzendossiers von Afatinib (Giotrif®) [35,107]. Ausgehend von Inzidenz und Prävalenzdaten des Lungenkarzinoms des RKI wurde hierbei in weiteren Schritten der Anteil der Patienten mit einem Stadium IIIB / IV und mit einer EGFR-Mutation ermittelt. Zusätzlich wurden die Prozentzahlen mit ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2 und der Anteil der Patienten mit Erst-, Zweit- und weiteren Linien bestimmt. Für jede Variable wurden minimale, mittlere und maximale Raten geschätzt [36].

Die Zielpopulation für Ramucirumab sind erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, die in Kombination mit Docetaxel behandelt werden können. Somit können sämtliche Patienten unabhängig vom histologischen Subtyp und Mutationsstatus behandelt werden, die daher in den nachfolgenden Berechnungen nicht dargestellt werden.

Aus den von Schmidt et al. ermittelten Daten [36] sowie basierend auf epidemiologischen Daten des initialen Afatinib (Giotrif®) [35] und des Nintedanib (Vargatef®)-Dossiers [104] werden sofern relevant die entsprechenden Werte für die Ramucirumab Zielpopulation extrahiert und in Tabelle 3-7 dargestellt. Zusätzlich werden aktuelle Angaben (sofern vorhanden) sowie speziell für die betreffende Population erforderliche Eingrenzungen ergänzt: Hierzu werden im Folgenden für die Ramucirumab Zielpopulation ein Mittelwert als auch die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte ermittelt und die Vorgehensweise nachfolgend näher erläutert.

Jeder einzelne Schritt zur Bestimmung der Zielpopulation wird beschrieben. Dabei auftretende Schwächen, insbesondere bei bestimmten Eingrenzungen der Patientenzahlen, werden dargestellt. Bei unterschiedlichen Möglichkeiten des Vorgehens wird die für die deutsche Versorgungssituation plausiblere und verlässlichere Vorgehensweise gewählt und mit möglichen Minimal- und Maximalwerten dargestellt. Die Nicht-Berücksichtigung bestimmter Daten wird beschrieben. Die gesamte Herleitung der Zielpopulation wird abschließend in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Schätzung bzw. Ermittlung der Inzidenz / Prävalenz der Lungenkarzinomfälle

Die öffentlich verfügbaren und als am validesten betrachteten Zahlen des RKI für 2011 nennen eine Inzidenz von 35.141 Männern und 17.576 Frauen entsprechend einer Gesamtzahl von 52.717 Patienten sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 77.213 für beide Geschlechter [69].

Für das vorliegende Dossier wurde die Prävalenz anhand der Methode der linearen Regression und exponentiellen Glättung bis zum Jahr 2021 extrapoliert [108]. Als Grundlage für die Extrapolation dienten die 5-Jahres-Prävalenz-Daten für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) aus den Jahren 2004-2011. Die Daten wurden mittels Datenbankabfrage beim ZfKD unter Verwendung folgender Filter ermittelt: alle Altersgruppen, beide Geschlechter, Jahre 2004-2011, Intervall-Länge in Jahren: fünf. Die Resultate wurden exportiert und schließlich in R importiert. Die epidemiologischen Daten der Jahre 2004-2011 wurden mit der Methode der linearen Regression als Zeitreihe bis zum Jahre 2021

fortgeschrieben. Hierbei wurde eine exponentielle Glättung eingesetzt, um die jüngsten Datenpunkte stärker zu gewichten. Die Anpassungsgüte der Extrapolation mit einer aufgeklärten Varianz von 0,9869 kann als gut bezeichnet werden.

Die 5-Jahres-Prävalenzen werden durch das RKI gemäß der Pisani Formel berechnet [109-110]. Hierbei werden zu der im ersten Jahr berechneten Patientenzahl die Inzidenzen der Folgejahre jeweils bereinigt um die Sterberate addiert.

Mit dieser Methode wurde für Deutschland eine 5-Jahres-Prävalenz für 2015 von 84.114 ermittelt [108], die damit als aktuellste und verlässliche Zahl als Ausgangswert für die Ermittlung der Zielpopulation verwendet wird.

Ermittlung des Anteils NSCLC

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit NSCLC an allen Lungenkarzinomen wurden primär die Angaben des Nintedanib-Dossiers [104] und die dort dargestellten Registeranalysen herangezogen. Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) kann hierbei als die umfassendste Auswertung deutscher klinischer Krebsregister (KKR) angesehen werden. Diese Daten stammen aus 33 KKR aus zehn Bundesländern. Die aktuelle Auswertung für das Jahr 2010 erfasst 13.911 Männer und 6.210 Frauen mit Lungenkarzinom. Diese Stichprobe entspricht etwa 39% der jährlichen Neuerkrankungen [111]. Zum Vergleich wurden im Nintedanib-Dossier auch die Daten des TRM sowie eine Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) ausgewertet [104]. Der Anteil der NSCLC-Patienten betrug entsprechend der Tabelle 3-5:

Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
ADT/KoQK, 2014 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014) [111]	Registeranalyse (2002-2011)	20.121 ¹	Lungenkarzinom	82,0% ²
TLK 2014 [104]	Registeranalyse (2009-2014)	2.315	Lungenkarzinom	80,3%
TRM, 2014 Tumorregister München, [104]	Registeranalyse (1998-2012)	21.629	Lungenkarzinom	80,4%
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München ¹ Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2010. Das Register hat ab dem Jahr 2002 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind. ² Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=28.439)} / \text{Gesamtzahl aller Patienten (n=158.179)}] = 82,0\%$ [104]				
Berechnete Mittlere, Minimal und Maximalwerte: 80,9% (80,3%-82%) entsprechend 68.048 (67.544-68.973) Patienten				

Folglich wird ein minimaler Wert von 80,3% und ein maximaler Wert von 82% (mittlerer Wert: 80,9%) – entsprechend 68.048 (67.544-68.973) Patienten – für die weiteren Berechnungsschritte verwendet.

Ermittlung des Anteils der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV

Entsprechend der Zulassung kann die Kombination von Ramucirumab mit Docetaxel zur Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC eingesetzt werden.

Im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB) sollte laut Leitlinie eine kurative Behandlung angestrebt werden. Ist eine definitive Radiotherapie oder Resektion aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht möglich, empfiehlt die S3-Leitlinie einem palliativen Ansatz wie im Stadium IV zu folgen [1].

Zwar wurden in der REVEL Studie nur Patienten im Stadium IV eingeschlossen, trotzdem ist die Therapie mit Ramucirumab plus Docetaxel für Patienten im Stadium IIIB übertragbar, da

davon auszugehen ist, dass dieses Patientenkollektiv im Progress nach einer Erstlinientherapie keiner kurativen Behandlung mehr zuführbar ist.

Zur Schätzung des Anteils der Patienten in den Stadien IIIB und IV werden publizierte Ergebnisse wie die der EPICLIN-Lung Studie [15], Krebsregisterdaten und eines systematischen Reviews [36] ausgewertet.

In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG Beobachtungsstudie werden insgesamt 513 deutsche Patienten aus zehn verschiedenen Zentren beschrieben. 41,3% der deutschen Patienten wurden im Stadium IV, 20,3% im Stadium IIIB diagnostiziert (Summe IIIB / IV: 61,6%) [15].

Der systematische Review von Schmidt et. al ermittelt einen durchschnittlichen Anteil von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV von 66,1% (Bereich: 50,2% bis 82%) [36]. Diese Schätzung basiert auf verschiedenen Analysen von Krebsregisterdaten und einer Kohortenstudie mit 552 NSCLC-Patienten [45].

Die öffentlich verfügbaren Daten aus deutschen Krebsregistern werden aufgrund mangelnder Aktualität, die in der Regel vorliegende Bezugnahme auf das Lungenkarzinom allgemein (und nicht speziell auf NSCLC) sowie der fehlenden direkten Differenzierbarkeit zwischen den Stadien IIIA und IIIB im Weiteren nicht für die Berechnung der Ramucirumab-Zielpopulation herangezogen.

In der Tabelle 3-6 wird der Anteil der Patienten bezogen auf das NSCLC im Stadium IIIB / IV in Deutschland zur Berechnung der Ramucirumab-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV bezogen auf die Gesamtanzahl der NSCLC Patienten

Quelle	Studie / Auswertung	Berichtsjahr	Population (n)	Stadium unbekannt (%)	Anteil der Patienten im Stadium IIIB / IV (%)		
					Stadium IIIB	Stadium IV	Stadium IIIB / IV
[15]	EPICLIN-Lung Studie	2009	513		20,3%	41,3%	61,6%
[36]	Systematischer Review						66,1%
Berechnete Mittel-, Minimal- und Maximalwerte: 63,85% (61,6%-66,1%) entsprechend 43.449 (41.607-45.591) Patienten							

Für die Ermittlung der Ramucirumab-Zielpopulation für die Stadien IIIB und IV werden aufgrund der Validität der Daten jene der EPICLIN Studie und die des systematischen Review herangezogen. Es resultieren Mittlere, Minimal und Maximalwerte von 63,85% (61,6%-66,1%) mit einer Patientenzahl von 43.449 (41.607-45.591).

Ermittlung des Anteils der Patienten mit Erstlinien-Therapie

Zur Ermittlung der Ramucirumab-Zielpopulation werden die Daten des TLK mit 1.858 Patienten (78,53%) [104] als Obergrenze und der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG Beobachtungsstudie mit insgesamt 513 deutschen Patienten aus zehn verschiedenen Zentren für die Berechnungen des Erstlinien-Therapie Anteiles verwendet. Von den 211 deutschen Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-LUNG Studie 76,9% eine Erstlinien-Therapie [15]. Dieser Wert wurde zur Berechnung der Untergrenze herangezogen. Es wurde hierbei bewusst auf das Stadium IIIB verzichtet, um mögliche Unsicherheiten bezüglich des therapeutischen Vorgehens (Radiochemotherapie, Induktionstherapie mit anschliessender Resektion) in diesem Stadium auszuschliessen.

Infolgedessen wird ein mittlerer Wert von 77,71% (76,9%-78,53%) mit 33.764 (31.996-35.803) Patienten für die Zielpopulation eingesetzt.

Ermittlung des Anteiles der Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie

Ebenfalls entsprechend der EPICLIN Studie und dem Zulassungsstatus von Ramucirumab, werden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die keine platinbasierte Erstlinien-Therapie erhalten haben. Dieser Anteil beträgt in der EPICLIN-LUNG Studie 11% [15] und wird entsprechend des Zulassungsstatus von Ramucirumab im folgenden Berechnungsschritt subtrahiert, so dass sich eine Patientenzahl von 30.050 (28.476-31.865) ergibt.

Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie

Eine orientierende Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt, um neuere bzw. weitergehende Angaben zur durchgeführten Zweitlinien-Therapie beim NSCLC in Deutschland zu ermitteln.

In der EPICLIN Studie beträgt der Anteil aller Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie 44,4% [15].

Eine aktuelle Auswertung des TLK-Registers basierend auf 1.983 Patienten ergibt einen Anteil Zweitlinien-Therapie von 40% [112], der in der Größenordnung der EPICLIN Studie liegt.

Eine Erfassung in einem deutschen zertifizierten Lungenkrebszentrum über einen Zeitraum von drei Jahren konnte belegen, dass von 203 Patienten im Stadium IV ein Anteil von 66% eine Zweitlinien-Therapie erhielten [66]. Eine weitere Erfassung von 267 Patienten im Stadium IV in einem anderen Lungenkrebszentrum zeigte einen Anteil von 67% (105/156) Zweitlinien-Therapie bei Patienten ohne vorherige Erhaltungstherapie [113]. Die Aussagekraft wird jedoch in beiden Fällen durch die monozentrische Erfassung in einer jeweils als Lungenkrebszentrum akkreditierten Klinik deutlich limitiert, weshalb insgesamt mit einer deutlichen Überschätzung der Rate gerechnet werden muss. Aus diesen Gründen werden die monozentrischen Ergebnisse für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation nicht verwendet.

Ein Berechnung von Mittelwerten (sowie Minimum-Maximum) basierend auf den Angaben der EPICLIN Studie und des TLK Registers ergibt einen Anteil von 42,2% (40%-44,4%) Zweitlinien-Therapie entsprechend 12.681 (11.390-14.148) Patienten.

Ermittlung des Anteils der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

In Deutschland sind 70,12 Millionen Personen (86,81% der Bevölkerung in der GKV versichert [114]. Diese Angabe des GKV-Spitzenverbandes vom September 2015, die sich allerdings auf Daten aus 2013 bezieht, ist etwas niedriger als die der GKV „Kennzahlen und Faustformeln“ vom Juni 2015 (70,290 Millionen Personen auf das Jahr 2014 bezogen; ohne prozentuale Angabe) [115]. Die zuvor bestimmte Patientenzahl wird abschließend auf den Anteil der GKV-Versicherten (86,81%) umgerechnet. Wie in der Tabelle 3-7 dargestellt, ergibt sich hierdurch mit einer Zusammenfassung aller einzelnen Berechnungsschritte eine mögliche Zahl von 11.008 (9.888-12.282) Patienten unter den gesetzlich Versicherten in Deutschland.

Tabelle 3-7: Epidemiologie Lungenkarzinom und Bestimmung der Zielpopulation für Ramucirumab

Variable	Mittlere Werte (Minimum bis Maximum) für die Ramucirumab-Zielpopulation	Referenz
Pat. mit Lungenkarzinom Prävalenz 2015	84.114	Extrapolation der Patientenzahlen mittels Zeitreihe basierend auf RKI-Daten [108]
Anteil der Patienten mit NSCLC	80,9% (80,3-82,0%) = 68.048 (67.544-68.973)	[104]
Anteil der Patienten im Stadium IIIB / IV	63,85% (61,6%-66,1%) = 43.449 (41.607-45.591)	[15,36]
Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie	77,71% (76,9%-78,53%) = 33.764 (31.996-35.803)	[15,104]
abzüglich der nicht platinbasierten Therapie in der Erstlinie	abzüglich 11,0% nicht-platinhaltige Therapie = 30.050 (28.476-31.865)	[15]
Anteil der Patienten mit - Zweitlinien-Therapie	42,2% (40%-44,4%) = 12.681 (11.390-14.148)	[15,112]
Anteil der GKV-Versicherten	86,81% = 11.008 (9.888-12.282)	[114]

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Entwicklung der geschätzten Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wurden Inzidenz und Prävalenz anhand der Methode der linearen Regression und exponentiellen Glättung bis zum Jahr 2021, wie in der

Tabelle 3-8 dargestellt, extrapoliert. Als Grundlage für die Extrapolation dienten wie zuvor bereits beschrieben die 5-Jahres-Prävalenz-Daten für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) aus den Jahren 2004-2011 sowie Inzidenzdaten (ICD-10 C34) aus den Jahren 1999-2011. Die

Daten wurden mittels Datenbankabfrage beim ZfKD ermittelt. Die Resultate wurden exportiert und schließlich in R importiert. Die epidemiologischen Daten dieser Jahre wurden mit der Methode der linearen Regression als Zeitreihe bis zum Jahre 2021 fortgeschrieben. Hierbei wurde eine exponentielle Glättung eingesetzt, um die jüngsten Datenpunkte stärker zu gewichten [108].

Tabelle 3-8: Geschätzte Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2015-2021 [108]

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2015	56.489	84.114
2016	57.245	85.657
2017	58.002	87.200
2018	58.759	88.743
2019	59.516	90.286
2020	60.273	91.829
2021	61.030	93.372

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ramucirumab (Cyramza®)	12.681 (11.390-14.148)	11.008 (9.888-12.282)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ramucirumab (Cyramza®) ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [99].

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mittels verschiedener epidemiologischer Daten und Quellen ermittelt. Entsprechend der Darstellung in Tabelle 3-7 wurden zunächst die epidemiologischen Zahlen des RKI für das Lungenkarzinoms für das Jahr 2015 extrapoliert [108] und in den folgenden Schritten der Anteil der Patienten mit NSCLC [104], im Stadium IIIB / IV [15,36], mit einer Erstlinien-Therapie (abzüglich einer nicht platinbasierten Therapie) [15,104] sowie die Häufigkeit einer Zweitlinien-Therapie [15,112] ermittelt. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Ramucirumab zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Basierend auf dieser Kalkulation ergibt sich eine Zahl von 12.681 (11.390-14.148) Patienten in der Zielpopulation.

In Deutschland sind 70,12 Millionen Personen (86,81% der Bevölkerung) in der GKV versichert [114]. Im Bereich der GKV ist demzufolge jährlich mit 11.008 (9.888-12.282) Patienten in der zugelassenen Indikation zu rechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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
Ramucirumab (Cyramza®)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Gering	11.008 (9.888-12.282)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ramucirumab wurde im Januar 2016 durch die EU-Kommission in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie zugelassen [99]. Grundlage waren die Ergebnisse der REVEL Zulassungsstudie, einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie für NSCLC-Patienten im Stadium IV, die eine platinbasierte Vortherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten. In dieser wurde Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zu Placebo mit Docetaxel untersucht. Im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB) wird laut S3-Leitlinie, sobald eine definitive Radiotherapie oder Resektion aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht möglich ist, ein palliativer Ansatz wie im Stadium IV empfohlen [1].

Die Ergebnisse der REVEL Studie werden daher übertragbar auf die Zielpopulation angesehen. Wie in Modul 4A ausführlich beschrieben, konnte für die Patienten in der Ramucirumab+Docetaxel-Gruppe sowohl für den primären Studienendpunkt Gesamtüberleben als auch für den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+Docetaxel belegt werden. Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4A konnte für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprech- bzw. Krankheitskontrollrate ein Zusatznutzen für die Ramucirumab-Gruppe gezeigt werden.

Die Patienten der in der Fachinformation definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die bislang unabhängig von der Histologie oder molekularen Veränderungen keine adäquaten Therapieoptionen zur Verfügung standen. Die Effekte von Ramucirumab sind für die Patienten der Studienpopulation, die der Zielpopulation entspricht, wie in Modul 4A dargelegt, als therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß einzustufen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI [3,69], eine darauf beruhende Datenextrapolation [108] sowie verschiedene Krebsregisterdaten herangezogen. Eine in Abschnitt 3.2.3 beschriebene orientierende Literaturrecherche zur Epidemiologie der Erkrankung wurde in den Datenbanken MEDLINE, Ovid MEDLINE[®] Ovid MEDLINE[®] In-Process & Other Non-Indexed Citations sowie EMBASE durchgeführt. Zudem wurden die entsprechenden Angaben der Nutzendossiers von Afatinib [35,107] und Nintedanib [104] einbezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Lung Cancer including trachea and bronchus. 2012. Aufgerufen am: 07.12.2015. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr>, <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=18>, <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=276>.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010; 9. Ausgabe. Kapitel 3.10 Lunge - C33-34. 2013.
4. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest P. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
5. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Llorca F, Validire P, Benhamou S, et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. Ann Oncol. 2005;16(12):1906-1914.
6. Sridhar KS, Raub WA, Jr. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. Chest. 1992;101(1):19-25.
7. Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MC, Sharp DJ, et al. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. Cancer. 1995;75(1):29-33.
8. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung cancer. 2014;84(1):13-22.
9. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. The New England journal of medicine. 2008;359(13):1367-1380.
10. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
11. National Institutes of Health MedlinePlus. Lung cancer - non-small cell. 2015. Aufgerufen am: 12.01.2016. Verfügbar unter: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007194.htm>.
12. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment - for health professionals (PDQ®). 2015. Aufgerufen am: 25.11.2015. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/>.
13. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-692.
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(2):244-285.
15. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current medical research and opinion. 2014;30(3):447-461.
16. Australian Institute of Health and Welfare & Cancer Australia. Lung cancer in Australia: an overview. Cancer series no. 64. Cat. no. CAN 58. Canberra: AIHW. 2011.
17. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2014.
18. Franklin WA, Noguchi M, Gonzalez A. Chapter 22: Molecular and Cellular Pathology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi III

AT, editors. Principles & Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the IASLC - 4th Edition 2012.

19. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):e418-426.
20. College of American Pathology. Lung Cancer, Squamous Cell Carcinoma. 2011.
21. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73(2):383-389.
22. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer research*. 2003;63(8):1727-1730.
23. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-180.
24. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012;31(46):4811-4814.
25. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014;6(5):240-253.
26. Gadgeel SM. New targets in non-small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(4):411-423.
27. Jurmeister P, Lenze D, Berg E, Mende S, Schaper F, Kellner U, et al. Parallel screening for ALK, MET and ROS1 alterations in non-small cell lung cancer with implications for daily routine testing. *Lung cancer*. 2015;87(2):122-129.
28. Johnson BE, Kris MG, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago. Poster presentation: #8019. 2013.
29. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2442-2449.
30. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(8):1254-1261.
31. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2013;15(4):415-453.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]), Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2016.
33. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii56-64.

34. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1821-1828.
35. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. 2013.
36. Schmidt U, Drechsler M, Assmann G, Kempel A. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN29. 2013.
37. Petersen I, Fisseler-Eckhoff A, Warth A, Weichert W. Pathologie als Gatekeeper. Neue histopathologische Klassifikation des NSCLC und molekulare Diagnostik. *Der Onkologe*. 2014;20(10):933-942.
38. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566.
39. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489(7417):519-525.
40. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi H, Angeletti CA, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *European journal of cancer*. 1995;31A(2):178-183.
41. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA, Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol*. 2002;29(1 Suppl 4):3-14.
42. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):857-865.
43. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, et al. Clinicopathologic characteristics of the EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006;1(3):231-239.
44. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1167-1176.
45. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open*. 2013;3(4).
46. Tsao MS, Sakurada A, Ding K, Aviel-Ronen S, Ludkovski O, Liu N, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(1):139-147.
47. Heigener DF, Reck M, Deppermann K-M, Sebastian M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms - Aktueller Algorithmus. *Der Onkologe*. 2011;17(8):679-683.

48. Nair A, Klusmann MJ, Jogeessvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(1):215-238.
49. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007;2(8):706-714.
50. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-271.
51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
52. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand April 2015. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2015.
53. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol.* 2004;15(3):419-426.
54. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1982;5(6):649-655.
55. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben. C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. 2014.
56. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594.
57. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1993;11(10):1866-1872.
58. Reif MS, Rivera MP. Evidence-based outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2000;21(5):443-449.
59. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging C, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2008;3(5):457-466.
60. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(21):3543-3551.

61. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*. 2009;14(3):253-263.
62. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(9):1416-1423.
63. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2055-2062.
64. Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, Page RD, et al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2390-2396.
65. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4349-4357.
66. von Verschuer U, Tessen HW, Eggert J, Neise M, Frank M, Jänicke M, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced NSCLC – data from the clinical registry on lung cancer (TLK) [Prognostisch relevante Faktoren für das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC – Daten aus dem klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK)]. (V701). *Oncol Res Treat*. 2014;37(Suppl. 5):227.
67. Schnabel PA, Smit E, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung cancer*. 2012;78(3):263-269.
68. Small AC, Tsao CK, Moshier EL, Gartrell BA, Wisnivesky JP, Godbold JH, et al. Prevalence and characteristics of patients with metastatic cancer who receive no anticancer therapy. *Cancer*. 2012;118(23):5947-5954.
69. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland; Lungenkrebs. in: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 25.03.2015. Aufgerufen am: 25.11.2015. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html?jsessionid=75DB67920A2BD22130AC2F6536E88519.2_cid381.
70. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2354-2362.
71. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology

Group trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(13):3210-3218.

72. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(21):4285-4291.

73. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2002;346(2):92-98.

74. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(23):2895-2902.

75. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2013;24(1):20-30.

76. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® 25 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2015.

77. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol. 2014;25(8):1475-1484.

78. Felip E, Rosell R. Pemetrexed as second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ther Clin Risk Manag. 2008;4(3):579-585.

79. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. Proceedings of the American Thoracic Society. 2009;6(2):233-241.

80. Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Göksel T, et al. REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:5s:Abstract LBA8006.

81. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(10):2095-2103.

82. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(2):123-132.

83. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg / 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2012.

84. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. The Lancet Oncology. 2015;16(2):141-151.

85. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® 20 mg Filmtabletten. September 2015.

86. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):143-155.
87. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2015.
88. Ho C, Ramsden K, Zhai Y, Murray N, Sun S, Melosky B, et al. Less toxic chemotherapy improves uptake of all lines of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a 10-year retrospective population-based review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(8):1180-1186.
89. Schabath MB, Thompson ZJ, Gray JE. Temporal trends in demographics and overall survival of non-small-cell lung cancer patients at Moffitt Cancer Center from 1986 to 2008. *Cancer Control*. 2014;21(1):51-56.
90. Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(5):1015-1026.
91. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-673.
92. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Clinical Study Report. 2014.
93. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-1597.
94. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® 25 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Dezember 2013.
95. Astra Zeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten. September 2014.
96. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):981-988.
97. Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori® 200 mg / 250 mg Hartkapseln. November 2015.
98. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. August 2015.
99. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
100. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Lung Cancer. 2015. Aufgerufen am: 25.11.2015. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr>, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

101. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(3):792-800.
102. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015.
103. Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K, et al. Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTTION observational study. *Current medical research and opinion.* 2012;28(8):1253-1262.
104. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. 2014.
105. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Crizotinib (Xalkori®). Modul 3A. 2012.
106. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Datenstand Dezember 2014. Aufgerufen am: 25.11.2015. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206 (A13-41). 2014.
108. Möser G. Extrapolation of German Patients with ICD-10-C33/C34 diagnosis using Time Series Analysis. Project: Epidemiology, treatment patterns, outcomes, and costs among patients with for Stage IIb/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany. Revised Version: 25. September 2015. masem research institute GmbH, Germany, 2015.
109. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002;97(1):72-81.
110. Robert Koch-Institut. Methoden: Prävalenzschätzung - Wie wurden die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? Stand: 17.02.2012. 2012. Aufgerufen am: 12.01.2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html.
111. Merk J, Reinecke A, Schicke B, Tumorzentrum Berlin e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren & Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 31. Deutscher Krebsskongress. 2014.
112. Marschner N, Bertram M, Von Verschuer U, Kopfmann S, Tessen HW. Overall survival and sequential treatment of patients with advanced NSCLC in German outpatients centres - data from the clinical TLK Registry. V118. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie. Wien 2013.
113. Griesinger F, Prenzel R, Halbfass V, Scriba D, Lüers AC, Willborn K. Second-line chemotherapy exposure in a German cancer society certified lung cancer center: Single-center experience of 4 years and relevance for maintenance therapy. 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(suppl; abstr e19097).
114. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2015.
115. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF15 Bund. Stand: Juni 2015.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	in Zyklen intravenös	Kombinationstherapie: Ramucirumab median: 4,5 Infusionen (=Zyklen) [1] ³ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen à 21 Tage Docetaxel: median: 4,0 Infusionen (=Zyklen) [1] ³ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen à 21 Tage	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 1 Tag / Zyklus 4,5 Tage 1 Tag / Zyklus 17 Tage 1 Tag / Zyklus 4 Tage 1 Tag / Zyklus 17 Tage
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	in Zyklen intravenös	median: 4,0 Infusionen (=Zyklen) [1] ³ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen à 21 Tage	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 1 Tag / Zyklus 4 Tage 1 Tag / Zyklus 17 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	in Zyklen intravenös	median: 4,0 Infusionen (=Zyklen) [2] ³ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen à 21 Tage	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 4 Tage 1 Tag / Zyklus 17 Tage
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	kontinuierlich einmal täglich 150 mg oral	median: 8,1 Wochen [3] standardisiert auf 1 Jahr: 365 Tage	56,7 (57) Tage 365 Tage
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	kontinuierlich einmal täglich 250 mg oral	median: 2,4 Monate [4] ⁴ standardisiert auf 1 Jahr: 365 Tage	72 Tage 365 Tage
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Kontinuierlich zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich) oral	median: 48 Wochen [5] standardisiert auf 1 Jahr: 365 Tage	336 Tage 365 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ² Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 4,5 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 3,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe [6], daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. ³ Mediane Anzahl der Infusionen in der REVEL Studie [1] bzw. in der jeweiligen Zulassungsstudie [2-3,5] ⁴ Mediane Therapiedauer in Monaten in der INTEREST Studie [4] NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-11 sind das zu bewertende Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie alle vom G-BA genannten ZVT aufgeführt.

Die Angaben zu den ZVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen, bei den medianen Therapiedauern teilweise auf den Publikationen der jeweiligen Zulassungsstudien und werden im Folgenden detailliert dargestellt. Hinsichtlich der Therapiedauer werden mit Ausnahme von Angaben in einzelnen Fachinformationen, dass bis zu einer Tumorprogression oder einer nicht akzeptablen Toxizität therapiert werden soll, keine exakten Zeiträume angegeben. Da die Überlebenszeiten und insbesondere auch die Zeit bis zu einer Tumorprogression vergleichsweise kurz sind, erscheint zumindest die ausschließliche Angabe für einen Therapiezeitraum von einem Jahr nicht angemessen und sinnvoll. Ein Jahr stellt eine rein fiktive und für den Durchschnittspatienten im hier beschriebenen Indikationsgebiet nicht „erreichbare“ Größe dar. Sofern verfügbar, werden daher die medianen Therapiedauern auf der Grundlage der Fachinformationen bzw. der Originalpublikation aufgeführt.

Zudem wird aufgrund der formalen Anforderungen auch eine standardisierte Hochrechnung der Dosierungen und Kosten auf eine rein hypothetische und fiktive 1-Jahres-Therapiedauer vorgenommen.

Ramucirumab+Docetaxel / Docetaxel:

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, vor der Docetaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen-Behandlungszyklus. Die Fachinformation von Docetaxel sollte bezüglich spezifischer Dosierungsanweisungen beachtet werden [6].

Die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Ramucirumab Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [6]. Ausgehend von einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,5 Monaten im Ramucirumab-Kombinations-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer in der „safety Population“ der REVEL Studie im Kombinations-Arm für Ramucirumab 15,0 Wochen mit einer medianen Anzahl von 4,5 Infusionen (median: Bereich 1-38, Mittelwert: 6,1 Infusionen) und im Median 14,1 Wochen und vier Docetaxel-Infusionen (median: Bereich 1-30, Mittelwert: 5,5 Infusionen). Die entsprechende mediane Behandlungsdauer betrug im Placebo+Docetaxel-Arm bei einem medianen progressionsfreien Überleben von 3,0 Monaten 12,0 Wochen entsprechend vier Infusionen für Docetaxel (Bereich 1-22) bzw. Placebo (Bereich 1-42). Zur Berechnung der Docetaxel-Kosten basierend auf der REVEL Zulassungsstudie werden ebenfalls die mediane Anzahl der Docetaxel-Infusionen aufgeführt [1], da auch hier insgesamt eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll erscheint.

Die längere Behandlungsdauer bei verlängertem medianen progressionsfreien Überleben in der Ramucirumab-Gruppe ist auf eine bessere Wirksamkeit zurückzuführen.

Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis vs. laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 98,0%, für Placebo 98,7%. Die entsprechenden Werte für Docetaxel betrugen 96,5% (Ramucirumab-Arm) bzw. 96,5% (Placebo-Arm), was anzeigt, dass nur wenige Dosisreduktionen (7,5% vs. 3,9%) erforderlich wurden. Sowohl die Dosisintensität als auch die Therapieabbrüche gingen in die Berechnung der medianen Anzahl der Infusionen ein [1].

Mittels einer standardisierten Berechnung auf ein Jahr ergeben sich somit sowohl für Ramucirumab als auch Docetaxel 17 Zyklen à 21 Tage.

Pemetrexed:

Bei Patienten mit NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg/m^2 KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus [7], in der Zulassungsstudie verabreicht bis zur Progression der Erkrankung oder einer nicht akzeptablen Toxizität (mediane Therapiedauer: vier Zyklen) [2]. Bei einer formal standardisierten Berechnung auf ein Jahr ergeben sich somit 17 Pemetrexed-Zyklen à 21 Tage.

Erlotinib:

Vor Beginn einer Behandlung bei chemo-naiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sollte ein Test auf EGFR-Mutationen durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis von beträgt einmal täglich 150 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen [8].

Gefitinib:

Die empfohlene Dosierung von Gefitinib beträgt eine 250 mg-Tablette einmal täglich [9].

Crizotinib:

Die empfohlene Dosierung von Crizotinib bei nachgewiesener ALK-Rearrangement beträgt zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich) bei kontinuierlicher Einnahme [5].

Weiterhin hat Crizotinib 2015 eine Zulassungserweiterung erfahren. Nun ist Crizotinib auch in der Erstlinien-Behandlung der ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zugelassen [5]. Bei Progress nach einer Crizotinib-Therapie kann nun - ebenfalls nach Zulassung - die Weiterbehandlung mit Ceritinib erfolgen. Eine platinbasierte Behandlung (als Grundlage der Zulassung für Ramucirumab) erfolgt nun vielfach erst nach einer TKI-Behandlung bei ALK-positiven Patienten. Die Patientenzahlberechnung für das Patientenkollektiv ist somit mit historischen Daten nur für die Patienten nach einer platinbasierten Vorthherapie erfolgt und wird als mögliche ZVT nur eingeschränkt in die Beurteilung eingehen können.

Sowohl für Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib werden Berechnungen aufgrund der für die Durchführung einer Therapie realistischeren medianen Therapiedauer in den jeweiligen Zulassungsstudien als auch einer formal standardisierten Berechnung auf ein Jahr mit 365 Tagen durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient im Median und pro Jahr (ggf. Spanne)
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Ramucirumab: in Zyklen; Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus Docetaxel: Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	median: 4,5 Infusionen = 4,5 Behandlungstage ² standardisiert auf 1 Jahr = 17 Tage median: 4 Infusionen = 4 Behandlungstage ² standardisiert auf 1 Jahr = 17 Tage
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	median: 4 Infusionen = 4 Behandlungstage ² standardisiert auf 1 Jahr = 17 Tage
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	median: 4 Infusionen = 4 Behandlungstage ³ standardisiert auf 1 Jahr = 17 Tage
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR- Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	kontinuierlich	median: 57 Tage ³ standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR- Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	kontinuierlich	median: 72 Tage ³ standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient im Median und pro Jahr (ggf. Spanne)
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK- Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltigen Chemotherapie	kontinuierlich	median: 336 Tage ³ standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ² Mediane Anzahl der Infusionen in der REVEL Studie ³ Mediane Therapiedauer in der jeweiligen Zulassungsstudie			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Durchschnittsverbrauch pro Patient im Median und pro Jahr (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Ramucirumab: median: 4,5 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 17 Zyklen = 17 Tage Docetaxel: median: 4 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 17 Zyklen = 17 Tage	Ramucirumab: 763 mg (76,3 kg durchschnittliches Gewicht Mikrozensus, Dosis: 10 mg/kg Körpergewicht / Infusion) 141,75 mg (1,89 m² KOF; Dosis: 75 mg/m² KOF)	median: 3.433,50 mg (4,5 Infusionen à 10 mg/kg Körpergewicht bei 76,3 kg Körpergewicht) standardisiert auf 1 Jahr = 12.971 mg median: 567 mg (4 Infusionen à 75 mg/m² KOF) standardisiert auf 1 Jahr = 2.409,75 mg = 374,8 DDD
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 4 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 17 Zyklen = 17 Tage	141,75 mg (1,89 m² KOF; Dosis: 75 mg/m² KOF)	median: 567 mg (4 Infusionen à 75 mg/m² KOF) standardisiert auf 1 Jahr = 2.409,75 mg = 374,8 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Durchschnittsverbrauch pro Patient im Median und pro Jahr (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 4 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 17 Zyklen = 17 Tage	945 mg (1,89 m ² KOF; Dosis: 500 mg/m ² KOF)	median: 3.780 mg (4 Infusionen à 500 mg/m ² KOF) standardisiert auf 1 Jahr = 16.065 mg = 373,6 DDD
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltigen Chemotherapie	median: 57 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage	150 mg oral	median: 150 mg x 57 Tage (medianer Therapiedauer) = 8.550 mg standardisiert auf 1 Jahr = 54.750 mg (365 Tabletten) = 438 DDD
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 72 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage	250 mg oral	median: 250 mg x 72 Tage (medianer Therapiedauer) = 18.000 mg standardisiert auf 1 Jahr = 91.250 mg (365 Tabletten) = 365 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Durchschnittsverbrauch pro Patient im Median und pro Jahr (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 336 Behandlungstag standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage	500 mg oral	median: 500 mg x 336 Tage (mediane Therapiedauer) = 168.000 mg (672 Kapseln) standardisiert auf 1 Jahr = 182.500 mg (730 Kapseln) = 365 DDD
KOF: Körperoberfläche, DDD: definierte Tagesdosis (defined daily dose)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Kalkulation des Verbrauches:

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient der einzelnen ZVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Aufgrund der relativ kurzen Überlebenszeiten bzw. der durch eine Tumorprogression zeitlich begrenzten Therapiedauer sowie der durch das Körpergewicht individualisierten Medikation erscheint die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD (Defined Daily Dose - definierte Tagesdosis) primär als nicht geeignete Meßgröße. Nur für die oral verabreichten ZVT erfolgt eine Angabe der DDD für die hypothetische Behandlungsdauer von einem Jahr. Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)- / DDD-Klassifikationen zurückgegriffen [10].

Bei Arzneimitteln, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wurde über die Formel nach Du Bois und Du Bois $[\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184]$ [11] die durchschnittliche KOF errechnet und für die beiden Zytostatika Pemetrexed und Docetaxel im Folgenden zugrunde gelegt.

Die Angaben des Mikrozensus 2013 wurden zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße und des Körpergewichts verwendet. Dabei wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Männern (84,3 kg) und Frauen (69,6 kg) bzw. die durchschnittliche Körpergröße für Männer (1,78 m) und Frauen (1,63 m) über 18 Jahre herangezogen, während

das durchschnittliche Körpergewicht über beide Geschlechter 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße 1,72 m beträgt [12].

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße über beide Geschlechter ergeben sich damit eine KOF von $1,89 \text{ m}^2$ sowie ein Körpergewicht von 76,3 kg, die für die weiteren Berechnungen verwendet werden.

Ramucirumab:

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der eingesetzten Dosis von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Docetaxel und der medianen Anzahl der Infusionen in der Zulassungsstudie REVEL (siehe Tabelle 3-11).

Ramucirumab wird in einer auf das Gewicht des Patienten bezogenen Dosierung verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die durch Nebenwirkungen erforderlich werden können.

Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauchs und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit vom Körpergewicht mittels milligrammgenaue Berechnung ermittelt. Das mediane Gewicht der Patienten wurde in der REVEL Studie mit 73,35 kg ermittelt [1]. Als Berechnungsgrundlage für die KOF werden aus Konsistenzgründen jedoch die Angaben des Mikrozensus 2013 mit einem durchschnittliche Körpergewicht über beide Geschlechter 76,3 kg zugrunde gelegt [12].

Damit würden pro Ramucirumab-Infusion im Median 763 mg eingesetzt werden. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten errechnet sich folglich unter Berücksichtigung der medianen Infusionszahl mit 3.433,50 mg Ramucirumab. Bezogen auf eine (hypothetische) rein fiktive standardisierte Berechnung auf ein Jahr mit 17 Zyklen ergäbe sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 12.971 mg Ramucirumab.

Der theoretisch mögliche Verwurf von Ramucirumab, der real zu Lasten der GKV abgerechnet werden darf und wird, ist nicht exakt berechenbar, da unterschiedliche Abrechnungs- und Erstattungsmodalitäten in den verschiedenen Zubereitungsstätten (Apotheken, Herstellerbetrieben, Krankenhaus-Apotheken) dazu führen, dass die Gesamtberechnung fehlerhaft sein wird (vgl. Anlage 3 Teil 1 Ziffer 3.7 der Hilfstaxe [13]). Daher findet der Verwurf keinen Eingang in der Berechnung des Verbrauchs von Ramucirumab, Docetaxel oder Pemetrexed.

Docetaxel:

Ebenfalls basierend auf dem Mikrozensus 2013 und der zuvor berechneten KOF $1,89 \text{ m}^2$ wurden die Dosierungen von Docetaxel im Kombinationstherapie-Arm und im Monotherapie-Arm ermittelt. Hiermit errechnet sich bei einer Docetaxel-Dosis von 75 mg/m^2 gemäß der Cyramza® Fachinformation je Gabe eine Absolutmenge von 141,75 mg Docetaxel. Auf Grundlage der Anzahl der verabreichten Infusionen ergeben sich absolut 567 mg als

kumulative Docetaxel-Dosen für den Ramucirumab+Docetaxel- respektive Placebo+Docetaxel-Arm als Jahresdurchschnittsverbrauch. Bezogen auf eine fiktive standardisierte Berechnung auf ein Jahr mit 17 Zyklen ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 2.409,75 mg Docetaxel.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,0 DDD pro Zyklus bzw. 374,8 DDD pro Jahr.

Pemetrexed:

Für Pemetrexed ergibt sich eine entsprechender Berechnung bei 1,89 m² KOF je Infusion eine Absolutmenge von 945 mg Pemetrexed.

Bei einer medianen Anzahl von vier Zyklen (Infusionen) in der Zulassungsstudie sowohl für die Pemetrexed (Bereich: 1-20) als auch die Docetaxel-Gruppe (Bereich: 1-14), erhielten die Patienten 96,6% bzw. 94,4% der geplanten Dosisintensität in den beiden Gruppen [2]. Basierend auf der medianen Zahl von vier Zyklen ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 3.780 mg Pemetrexed pro Patient. Bezogen auf eine standardisierte fiktive Berechnung auf ein Jahr mit 17 Zyklen ergibt sich zudem ein Durchschnittsverbrauch von 16.065 mg Pemetrexed.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43 mg ergeben sich 22,0 DDD pro Zyklus bzw. 373,6 DDD pro Jahr.

Erlotinib:

Angaben zu einer empfohlenen Therapiedauer werden in der Fachinformation nicht genannt [8]. In der Zulassungsstudie wird für die Erlotinib-Gruppe ein progressionsfreies Überleben von 2,2 Monaten und eine mediane Dauer des Ansprechens von median 7,9 Monaten berichtet [14]. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,1 Wochen (57 Tage) für Erlotinib in einer Dosierung von 150 mg/Tag, was für die weitere Berechnung verwendet wird [3]. Basierend auf der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 8.550 mg Erlotinib pro Patient.

Bezogen auf eine standardisierte fiktive Berechnung auf ein komplettes Jahr mit 365 x 150 mg ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 54.750 mg. Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich 438 DDD pro Jahr.

Gefitinib:

In der INTEREST Studie wird ein progressionsfreies Überleben von 2,2 Monaten unter Gefitinib vs. 2,7 Monaten unter Docetaxel berichtet, für die ISEL Studie eine Zeit bis zum Versagen der Behandlung von 3,0 Monaten vs. 2,6 Monaten [9]. In der INTEREST Studie betrug die mittlere (mean) Dauer der Therapie 4,4 Monate (median 2,4; Bereich: 0–33,3) für Gefitinib und 3,0 Monate (median: 2,8; 1-18,1) für Docetaxel. Die mediane Anzahl der Docetaxel Zyklen war vier (Bereich: 1-24). Die mediane Dauer der Therapie von 2,4 Monaten (entsprechend 72 Tagen) wird für die weitere Berechnung zugrunde gelegt [4] mit einem resultierenden Verbrauch von 18.000 mg pro Patient.

Bezogen auf eine standardisierte Berechnung auf ein Jahr mit 365×250 mg ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 91.250 mg. Bei einer offiziellen DDD für Gefitinib von 250 mg ergeben sich 365,0 DDD pro Jahr.

Crizotinib:

In der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, denen zuvor nur ein platinbasiertes Chemotherapie regime für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC verabreicht wurde, betrug die mediane Dauer des Ansprechens im Crizotinib-Arm 7,4 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 7,7 Monate. Die mediane Behandlungsdauer betrug 48 Wochen (entsprechend 336 Tagen) im Crizotinib-Arm [5], so dass diese Zahl für die weiteren Berechnungen verwendet wird, woraus für Crizotinib ein Verbrauch von 168.000 mg (672 Kapseln) pro Patient resultiert.

Bezogen auf eine standardisierte Berechnung auf ein Jahr mit $365 \times 2 \times 250$ mg ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 182.500 mg (730 Kapseln). Bei einer offiziellen DDD für Crizotinib von 500 mg ergeben sich 365 DDD pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (nach § 130 SGB V und §130a SGB V)
Ramucirumab 10 mg/mL 1 x DFL (N1) 100 mg Cyramza Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	647,75 €	= 610,73 € = 6,11 € pro mg
Ramucirumab 10 mg/mL 1 x DFL (N1) 500 mg Cyramza Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.143,93 €	= 2.965,88 € = 5,93 € pro mg
Docetaxel Docetaxel Accord 160 mg/8 mL, Infusionslösungskonzentrat	1.396,73 €	- 65,76 € - 1,77 € = 1.329,20 € = 8,31 € pro mg
Pemetrexed Alimta 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung	2.533,24 €	- 454,16 € - 1,77 € = 2.077,31 € = 4,15 € pro mg
Erlotinib Tarceva 150 mg Filmtabletten, Packung mit 30 Filmtabletten	2.887,67 €	- 222,16 € - 1,77 € = 2.663,74 € = 88,79 € pro Tablette
Gefitinib Iressa 250 mg Filmtabletten, Packung mit 30 Filmtabletten	3.458,64 €	- 194,25 € - 1,77 € = 3.262,62 € = 108,75 € pro Tablette
Crizotinib Xalkori 250 mg Hartkapseln, 60 Hartkapseln	6.087,77 €	- 1,77 € = 6.086,00 € = 101,43 € pro Hartkapsel
DFL: Durchstechflasche, HAP: Herstellerabgabepreis Quellen: Lauer-Taxe: Stand: 01.12.2015, für Ramucirumab: Stand 01.02.2016 (nach Abschluss der Preisverhandlungen) [15]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-15: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Ramucirumab

Produkt	Ramucirumab, 100 mg	Ramucirumab, 500 mg
Herstellerabgabepreis, HAP	503,65 €	2.518,25 €
Großhandelsaufschlag, prozentual 3,15%, maximal 37,80 €	15,86 €	37,80 €
Großhandelsaufschlag, fix %	0,70 €	0,70 €
Apothekeneinkaufspreis, AEP	520,21 €	2.556,75 €
Apothekenaufschlag auf AEP, prozentual 3%	15,61 €	76,70 €
Apothekenaufschlag / Beratungshonorar, fix	8,35 €	8,35 €
Förderung der Sicherstellung des Notdienstes	0,16 €	0,16 €
Apothekenverkaufspreis, ohne MwSt.	544,33 €	2.641,96 €
Mehrwertsteuer 19%	103,42 €	501,97 €
Apothekenabgabepreis inkl. MwSt.	647,75 €	3.143,93 €
Abschlag nach § 130a (1, 1a) SGB V	35,26 €	176,28 €
Abschlag nach § 130 (1) SGB V	0,- €	0,- €
Pflichtrabatt der Apotheke	1,77 €	1,77 €
Netto-Kosten der Krankenkasse	610,73 €	2.965,88 €
Abkürzungen: HAP: Herstellerabgabepreis, AEP: Apothekeneinkaufspreis, MwSt.: Mehrwertsteuer, SGB: Sozialgesetzbuch		

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig [13]. Diese Kosten werden bei den allgemeinen GKV-Kosten für die Herstellung von Ramucirumab, Docetaxel und Pemetrexed mit einberechnet.

Für die Behandlungsdauer wird grundsätzlich das wirtschaftlichste bzw. günstigste Arzneimittel und dessen Packungsgröße ausgewählt.

Ramucirumab

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Ramucirumab wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis (AVP) entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (Sozialgesetzbuch,

SGB V) und der AMPreisV [16] berechnet. Darauf wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19% addiert. Anschließend wurden die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte nach § 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a, sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen. Für Ramucirumab wurden hierzu die nach Abschluss der initialen Nutzenbewertung für das Magenkarzinom und der folgenden Preisverhandlungen aktuellsten und ab 01.02.2016 gültigen Preise verwendet [15]. Dieses ergibt einen für die GKV relevanten Preis von 610,73 € für die 100 mg Durchstechflasche (DFL) und 2.965,88 € für die 500 mg DFL Cyramza®. Der daraus folgende Preis von 5,93 € für die 500 mg DFL wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

Kostenberechnung für Docetaxel (Docetaxel Accord 160 mg/8 mL, Infusionslösungskonzentrat)

Bei der 160 mg Flasche wurden vom Apothekenabgabepreis von 1.396,73 € gemäß Lauer-Taxe vom 01.12.2015 [17] der Gesamtherstellerrabatt von 65,76 € abgezogen. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 1329,20 €, woraus sich Kosten von 8,31 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Laut Hilfstaxe ist für den nicht patentgeschützten Wirkstoff Docetaxel zusätzlich ein Abschlag von 46% auf den zweitgünstigsten Apothekeneinkaufspreis zugunsten der GKV abzuführen [13]. Dieser Abschlag wird aufgrund der im Dossier festgelegten Kalkulationssystematik nicht in die Berechnung einbezogen.

Aufgrund der Häufigkeit des Einsatzes von Docetaxel in einer Vielzahl von Indikationen ist ein relevanter Verwurf unwahrscheinlich.

Kostenberechnung für Pemetrexed (Alimta®) 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei der 500 mg DFL wurden vom Apothekenabgabepreis von 2.533,24 € gemäß Lauer-Taxe vom 01.12.2015 [18] der Gesamtherstellerrabatt von 454,16 € abgezogen. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 2077,31 €, woraus sich Kosten von 4,15 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Aufgrund der Häufigkeit des Einsatzes von Pemetrexed ist auch hier ein relevanter Verwurf unwahrscheinlich.

Die Berechnungen des Verbrauches und der Kosten der oralen ZVT werden im Folgenden tablettengenau ebenfalls für die mediane als auch die fiktive 1-Jahres-Therapiedauer vorgenommen.

Kostenberechnung für Erlotinib (Tarceva®) 150 mg Filmtabletten

Für eine Packung mit 30 Filmtabletten mit jeweils 150 mg Tarceva® (entsprechend 4.500 mg) wurden vom Apothekenabgabepreis von 2.887,67 € gemäß Lauer-Taxe vom 01.12.2015 [19] der Gesamtherstellerrabatt von 222,16 € abgezogen. Nach weiterem Abzug des Rabatts

gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 2.663,74 €, woraus sich Kosten von 88,79 € pro Tablette ergeben.

Daraus resultiert ein Verbrauch

- aufgrund der ermittelten medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie: 8.550 mg (57 Tabletten) pro Patient mit einem Verbrauch von 1,89 bzw. zwei Packungen pro Patient bzw. tablettengenau berechnet: $57 \times 88,79 \text{ €} = 5.061,03 \text{ €}$
- für die fiktive standardisierte 1-Jahres-Therapiedauer: $88,79 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 32.408,35 \text{ €}$

Kostenberechnung Gefitinib (Iressa®) 250 mg Filmtabletten

Für eine Packung mit 30 Filmtabletten mit jeweils 250 mg Iressa® (entsprechend 7.500 mg) wurden vom Apothekenabgabepreis von 3.458,64 € gemäß Lauer-Taxe vom 01.12.2015 [20] der Gesamtherstellerrabatt von 194,25 € abgezogen. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 3.262,62 €, woraus sich Kosten von 108,75 € pro Tablette ergeben. Daraus resultiert ein Verbrauch

- aufgrund der ermittelten medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie von 18.000 mg pro Patient (72 Tabletten) tablettengenau berechnet: $72 \times 108,75 \text{ €} = 7.830,00 \text{ €}$
- für die fiktive standardisierte 1-Jahres-Therapiedauer: $365 \text{ Tage} \times 108,75 \text{ €} = 39.693,75 \text{ €}$

Kostenberechnung Crizotinib (Xalkori®) 250 mg Hartkapseln

Für eine Packung 250 mg Xalkori® Hartkapseln, 60 Stück (entsprechend 15.000 mg) wurden vom Apothekenabgabepreis von 6.087,77 € gemäß Lauer-Taxe vom 01.12.2015 [21] der Rabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € abgezogen. Es ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 6.086,00 €, woraus sich Kosten von 101,43 € pro Hartkapsel ergeben. Der resultierende Verbrauch ergibt sich:

- aufgrund der ermittelten medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie von 168.000 mg pro Patient (672 Kapseln) mit einer kapselgenauen Berechnung: $672 \times 101,43 \text{ €} = 68.160,96 \text{ €}$
- für die fiktive standardisierte 1-Jahres-Therapiedauer: $101,43 \text{ €} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 74.043,90 \text{ €}$

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 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das neu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: 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 im Median und pro Jahr
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Ramucirumab: Herstellung monoklonale Antikörper	1	median: 4,5 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Ramucirumab+Docetaxel: Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 4,5 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Ramucirumab: Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [22]	1	median: 4,5 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Ramucirumab: Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [22]	1	median: 4,5 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Ramucirumab: Urineststreifen (Proteinurie)	1	median: 4,5 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Docetaxel: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Docetaxel: Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [22]	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Docetaxel Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Docetaxel: Prämedikation: Dexamethason oral	3	median: 3 x 4 = 12 standardisiert

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 im Median und pro Jahr
				auf 1 Jahr: 3 x 17 = 51
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)		median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Prämedikation: Dexamethason oral	3	median: 3 x 4 = 12 standardisiert auf 1 Jahr = 3 x 17 = 51
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Infusion (EBM 02100)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 4 standardisiert

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 im Median und pro Jahr
				auf 1 Jahr: 17
		Kreatinin (EBM 32066, Jaffé-Methode)	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Prämedikation: Folsäure 0,4 mg–0,8 mg oral täglich ab 7 Tage vor der ersten Infusion mit Pemetrexed	kontinuierlich	median: 4 x 28+7+21 = 140 Tage standardisiert auf 1 Jahr: 365
		Prämedikation: Vitamin B12 1000 µg / Tag, i.m. in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Zyklus	1	median: 2 standardisiert auf 1 Jahr: 6
		Prämedikation: Dexamethason: zweimal täglich 4 mg oral für 3 Tage	3 Tage mit je 8 mg (2 x 4 mg)	median: 4 x 3 Tage = 12 Tage standardisiert auf 1 Jahr 17 x 3 = 51 Tage
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	-	-	-
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	-	-	-

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 im Median und pro Jahr
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK - Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT)	1	median: Monate 1,2: 9x Monate 3-11: 9x = 18 standardisiert auf 1 Jahr: 19
Abkürzungen: ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, PTT: Partielle Thromboplastinzeit, TPZ: Thromboplastinzeit aus Plasma, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Die Kosten werden jeweils für die mediane Therapiedauer basierend auf den Zulassungsstudien als auch standardisiert auf eine hypothetische Behandlungsdauer von einem Jahr angegeben. Die Therapien erfordern die Verabreichung durch onkologisch erfahrene bzw. qualifizierte Ärzte [6-7,23]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig [13]. Diese Kosten werden für Ramucirumab bzw. Docetaxel und Pemetrexed mit einberechnet.

Ramucirumab

Entsprechend der Cyramza® Fachinformation sollten Blutwerte und Gerinnungsparameter bei bestimmten Patientengruppen überwacht werden: bei Patienten mit für Blutungen prädisponierenden Erkrankungen oder bei solchen, die mit Antikoagulantien oder Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden [6]. Die entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Ziffern für ein Blutbild, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ) wurden ebenso wie Urinteststreifen daher grundsätzlich

mitberücksichtigt. Gemäß den weiteren Angaben sind zudem vor jeder Docetaxel-Infusion (60 Minuten) Mindestwerte der Neutrophilen nachzuweisen [23], so dass ein komplettes Blutbild zur Berechnung angesetzt wird. Für weitere bzw. zusätzliche Informationen wird zudem auf die Angaben der Docetaxel Fachinformation verwiesen. Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) lediglich empfohlen, die daher in der nachfolgenden Berechnung nicht einbezogen wird [6].

Docetaxel

Für die Docetaxel-Monotherapie (und damit auch für die Ramucirumab-Docetaxel-Kombination) wird aufgrund der aufgeführten Kontraindikationen der Fachinformation (Patienten mit Neutrophilenzahlen kleiner als $1.500 / \text{mm}^3$ sowie Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung [23] ebenfalls ein komplettes Blutbild und eine Blutuntersuchung zur Überprüfung der Leberfunktion für die Berechnung angesetzt.

Entsprechend der Docetaxel (Taxotere®) Fachinformation können, soweit nicht kontraindiziert, beim NSCLC durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z. B. Dexamethason über drei Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, in einer Dosierung von 16 mg pro Tag, verabreicht werden [23]. Diese Prämedikation ist gemäß Fachinformation nicht zwingend geboten, wird aber aufgrund der breiten routinemäßigen Anwendung trotzdem berechnet. Dazu werden aufgrund der gebräuchlichen Anwendung 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich für einen Zeitraum von drei Tagen pro Zyklus angesetzt.

Kosten für eine Komedikation / supportive Therapie, die in beiden Studienarmen (Ramucirumab+Docetaxel vs. Docetaxel) dokumentiert wurde, werden nicht berücksichtigt. Diese sind zudem mit Ausnahme einer Behandlung mit Antihypertonika, sofern ein behandlungsbedürftiger Anstieg des Blutdrucks auftritt, nicht in der Fachinformation von Ramucirumab aufgeführt. Es wird dort beschrieben, dass eine erhöhte Inzidenz auch von schwerer Hypertonie bei Patienten unter Ramucirumab in den Studien im Vergleich zu Placebo beschrieben wurde und diese in den meisten Fällen mit „Standard-Antihypertonika“ behandelbar war [6]. In der REVEL Studie wurden Antihypertonika im Ramucirumab-Arm mit 25,4% im Vergleich zu 17,6% im Placebo+Docetaxel-Arm häufiger eingesetzt [1]. Diese jedoch nicht regelhaft auftretenden Kosten, zu denen z. B. auch die Anwendung von G-CSF gehört, werden demzufolge hier nicht gesondert aufgeführt.

Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen. Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten. Patienten müssen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm) erhalten.

Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden. Bei Patienten, die Pemetrexed erhalten, sollte vor jeder Gabe ein vollständiges Blutbild erstellt werden, einschließlich einer Differenzierung der Leukozyten und einer Thrombozytenzählung. Vor jeder Chemotherapie müssen Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion erfolgen. Vor dem Beginn jedes Zyklus müssen die Patienten wenigstens die Mindest- bzw. maximal die Höchstwerte hinsichtlich der folgenden Laborparameter aufweisen: absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Kreatinin-Clearance, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT) [7]. Sowohl die Prämedikation als auch die Kosten für die Laborbestimmungen werden daher im Folgenden mit berücksichtigt.

Erlotinib und Gefitinib

Für die beiden Präparate sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend den jeweiligen Fachinformationen erforderlich [8-9].

Crizotinib

Leberfunktionstests einschließlich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin sollten während der ersten zwei Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger [5]. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung und / oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. Xalkori® sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Herzfunktion durch Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn Xalkori eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der ersten Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc-Zeit sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 Millisekunden (ms) oder mehr verlängert, jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Ramucirumab+Docetaxel	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro ZVT
Herstellung monoklonale Antikörper [13]	Ramucirumab 71 € median: 71 € (x 4,5 Infusionen) = 319,50 € standardisiert auf 1 Jahr 71 € (x 17 Infusionen) = 1.207 €	-
Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	Docetaxel 81 € median: 81 € (x 4 Infusionen) = 324,00 € standardisiert auf 1 Jahr 81 € (x 17 Infusionen) = 1.377, 00 €	Docetaxel, Pemetrexed 81 € median: 81 € (x 4 Infusionen) = 324,00 € standardisiert auf 1 Jahr 81 € (x 17 Infusionen) = 1.377,00 €
Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [22]	Ramucirumab+Docetaxel median: 51,56 € (502 Punkte) (x 4,5 Infusionen) = 232,02 € standardisiert auf 1 Jahr: 51,56 € (502 Punkte) (x 17 Infusionen) = 876,52 €	Docetaxel median: 51,56 € (502 Punkte) (x 4 Infusionen) = 206,24 € standardisiert auf 1 Jahr: 51,56 € (502 Punkte) (x 17 Infusionen) = 876,52 €
Infusion (EBM 02100)	-	Pemetrexed median: 5,85 € (57 Punkte) (x 4 Infusionen) = 23,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 5,85 € (57 Punkte) (x 17 Infusionen) = 99,45 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [22]	Ramucirumab median: 0,60 € (x 4,5 Infusionen) = 2,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,60 € (x 17 Infusionen) = 10,20 €	-
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [22]	Ramucirumab median: 0,60 € (x 4,5 Infusionen) = 2,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,60 € (x 17 Infusionen) = 10,20 €	-

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Ramucirumab+Docetaxel	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro ZVT
Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück	Ramucirumab 17,00 € (Packung) median: 0,17 € (x 4,5 Infusionen) = 0,77 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,17 € (x 17 Infusionen) = 2,89 €	-
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [22]	Docetaxel median: 1,10 € (x 4 Infusionen) = 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 17 Infusionen) = 18,70 €	Docetaxel, Pemetrexed median: 1,10 € (x 4 Infusionen) = 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 17 Infusionen) = 18,70 €
Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32059: Bilirubin direkt EBM 32068: AP EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT) EBM 32071: gammaGT	Docetaxel median: 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,40 € (x 4 Infusionen) = 1,60 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,40 € (x 17 Infusionen) = 6,80 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 €	Docetaxel median: 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,40 € (x 4 Infusionen) = 1,60 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,40 € (x 17 Infusionen) = 6,80 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Pemetrexed median: 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,40 € (x 4 Infusionen) = 1,60 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Ramucirumab+Docetaxel	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro ZVT
Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT)		0,40 € (x 17 Infusionen) = 6,80 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Crizotinib median: Leberwerte: 0,25 € (x 18) = 4,50 € 0,25 € (x 18) = 4,50 € 0,25 € (x 18) = 4,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 19) = 4,75 € 0,25 € (x 19) = 4,75 € 0,25 € (x 19) = 4,75 €
Kreatinin EBM 32066		Pemetrexed: median: 0,25 € (x 4 Infusionen) = 1,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 €
Prämedikation: Dexamethason	Docetaxel median: 24 Tabletten x 1,21 € = 29,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 102 Tabletten x 1,21 € = 123,42 €	Docetaxel median: 24 Tabletten x 1,21 € = 29,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 102 Tabletten x 1,21 € = 123,42 € Pemetrexed: median: 12 Tage x 8 mg = 96 mg (24 Tabletten) 24 Tabletten x 0,77 € = 18,48 € standardisiert auf 1 Jahr: 51 Tage x 8 mg = 408 mg (102 Tabletten) 102 Tabletten x 0,77 € = 78,54 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Ramucirumab+Docetaxel	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro ZVT
Prämedikation Folsäure*	-	Pemetrexed: median: Minimum: 4 x 28+7+21 = 140 Tage, 140 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 €/Tablette) = 14,00 € Maximum: 4 x 28+7+21 = 140 Tage, 2 x 140 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 €/Tablette) = 28,00 € standardisiert auf 1 Jahr: Minimum: 365 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 €/Tablette) = 36,50 € Maximum: 2 x 365 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 €/Tablette) = 73,00 €
Prämedikation: Vitamin B12	-	Pemetrexed median: 2 Ampullen (2000 µg) = 1,34 € standardisiert auf 1 Jahr: 6 Ampullen (6000 µg) = 4,02 €
* Aufgrund der Einzeldosis der für die Kostenberechnung zugrundeliegenden Tabletten (400 µg Folsäure) erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosisspanne von 400-800 µg Folsäure pro Tag [24]		

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

Die Kosten werden sowohl für die mediane als auch eine fiktive 1-Jahres-Therapiedauer dargestellt.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 Euro, für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.

Die Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen ergeben sich prinzipiell zunächst grundsätzlich durch folgende Leistungen:

- Grundpauschale für Onkologen
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen
- Zusatzvereinbarung Onkologie

Folgende Leistungen sollten jedoch unabhängig von einer Ramucirumab-Behandlung auch in der Docetaxel-Gruppe alleine zu erbringen sein und werden daher bei den zusätzlichen Kosten nicht gesondert berechnet:

- Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: (mittleres Erkrankungsalter gemäß RKI liegt bei 70 Jahre bei Männern und 68 Jahre bei Frauen)
- Zusatzpauschale
- Zusatzvereinbarung Onkologie (EBM 13492, EBM 13500, EBM 86512 bzw. 96501) und EBM 86516 bzw. 96503)
- Zuschlag für intravasale Tumorthherapie: dieser ist nur einmal pro Behandlungsfall abrechenbar und damit bereits für die Erstlinien-Therapie erfolgt.

Zudem wurden diese Kosten, Grund- und Zusatzpauschalen und die Onkologie-Vereinbarung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in bereits erfolgten Dossierbewertungen auch nicht berücksichtigt [25].

Ramucirumab+Docetaxel

Die Therapie mit Ramucirumab erfolgte in der Zulassungsstudie REVEL im Median über 4,5 Infusionen. Die praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde für Ramucirumab und einer Stunde für Docetaxel sowie der empfohlenen Prämedikation und Überwachung nach der Verabreichung für die Kombinationstherapie zugrunde gelegt.

Die PTT und TPZ werden aufgrund der Angaben der Ramucirumab Fachinformation einberechnet.

Der günstigste Urinteststreifen (Urinteststreifen 10 Parameter, 100 Stück, Ulti med Products GmbH zur Proteinbestimmung kostet 17,00 € (Lauer-Taxe 01.12.2015) [26]. Umgerechnet auf 4,5 Ramucirumab-Infusionen bei medianer Therapiedauer als auch auf 17 Ramucirumab-Infusionen bei einer fiktiven 1-Jahres-Therapie ergeben sich hiermit Kosten pro Patient von 0,77 € bzw. 2,89 €.

Docetaxel

Prämedikation: Die entsprechend der Fachinformation von Docetaxel genannte Applikation von 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich wird für einen Zeitraum von drei Tagen pro Zyklus erforderlich. Es ergibt sich ein Verbrauch von:

median: $3 \times 4 \text{ Zyklen} = 12 \times 2 \times 8 \text{ mg} = 192 \text{ mg Dexamethason oral (24 Tabletten)}$

standardisiert auf 1 Jahr = $3 \times 17 \text{ Zyklen} = 51 \times 2 \times 8 \text{ mg} = 816 \text{ mg Dexamethason oral (102 Tabletten)}$

Der Festbetrag für Fortecortin 8 mg 100 Tabletten liegt bei 123,07 € [27]. Nach Abzug des Apothekenrabattes von 1,77 € resultieren damit Kosten von 1,21 € pro Tablette und für die jeweilige Therapiedauer:

median: 24 Tabletten x 1,21 € = 29,04 €

standardisiert auf 1 Jahr: 102 Tabletten x 1,21 € = 123,42 €

Die praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde für Docetaxel sowie der empfohlenen Prämedikation und Überwachung nach der Verabreichung für die Therapie ebenfalls einberechnet.

Für die Docetaxel-Monotherapie werden analog der Kombinationstherapie von Docetaxel mit Ramucirumab die Kosten für einen vollständigen Blutstatus, für einen laborchemischen Leberfunktionsstatus und die Prämedikation mit Dexamethason berechnet.

Pemetrexed

Für Pemetrexed werden, wie in Tabelle 3-17 aufgeführt, die Kosten für die Hilfstaxe, die EBM-Ziffer 02100 (Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten), für einen vollständigen Blutstatus, die Bestimmung der Leberwerte und des Kreatinins berechnet.

Verbrauch Folsäure:

Folsäure 400 µg Tabletten, Folic® 30 Stück, als das günstigste Präparat mit einem Preis von 0,10 € / Tablette verursachen bei einem AVP Kosten von 3,10 € (Lauer: 01.12.2015) [28].

Aufgrund der Einzeldosis der für die Kostenberechnung zugrundeliegenden Tabletten (400 µg Folsäure) erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosisspanne von 400-800 µg Folsäure pro Tag [24].

Für die vorgeschriebene Prämedikation ergibt sich damit der folgende Verbrauch:

Folsäure 0,4 mg-0,8 mg oral:

Spanne: Minimum 0,4 mg

- median: 4 x 28+7+21 = 140 Tage, 140 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 € / Tablette)

= 14,00 €

Maximum 0,8 mg:

- median: 4 x 28+7+21 = 140 Tage, 2 x 140 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 € / Tablette)

= 28,00 €

Minimum: 0,4 mg

- standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage, 365 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 € / Tablette)

= 36,50 €

Maximum 0,8 mg

- standardisiert auf 1 Jahr = 365 Tage, 2x365 Tabletten à 0,4 mg (x 0,10 € / Tablette)

= 73,00 €

Verbrauch Vitamin B12:

Vitamin B12 1.000 µg/Tag, intramuskulär (i.m.), in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Zyklus: Hieraus resultiert für die mediane Therapiedauer ein Verbrauch von 2 x 1.000 µg (2.000 µg) sowie für die fiktive 1-Jahres-Therapiedauer von 6 x 1.000 µg (6.000 µg).

Basierend auf Vitamin B12 1.000 µg Inject Jenapharm 10 x 1 mL Ampullen[®] mit einem AVP und Festbetrag von 7,40 € (Lauer: 01.12.2015) [29] ergeben sich abzüglich der Rabatte von 0,69 € Kosten von 6,71 € bzw. 0,67 € pro Ampulle. Die resultierenden Kosten betragen 1,34 € (median) bzw. 4,02 € (1-Jahres-Therapiekosten).

Verbrauch Dexamethason:

Bei einer gemäß Fachinformation erforderlichen Prämedikation mit Dexamethason (zweimal täglich 4 mg oral für drei Tage) ergeben sich für eine mediane Therapiedauer ein Verbrauch von 96 mg (12 Tage x 8 mg) bzw. 24 Tabletten und für die theoretische 1-Jahres-Therapiedauer von 408 mg (51 x 8 mg) bzw. 102 Tabletten.

Dexamethason 4 mg Jenapharm, 100 Tabletten besitzen einen Festbetrag von 79,21 €. Nach Abzug des Apothekenrabattes von 1,77 € resultiert damit entsprechend ein Preis von 0,77 € pro Tablette [27]. Umgerechnet auf die mediane Therapiedauer resultieren somit Kosten von 18,48 € bzw. für die 1-Jahres-Therapie von 78,54 €.

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-18: 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
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Herstellung monoklonale Antikörper	median: 319,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.207,00 €	
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 324,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.377,00 €	
		Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	median: 232,02 € standardisiert auf 1 Jahr: 876,52 €	
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	median: 2,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 10,20 €	
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	median: 2,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 10,20 €	
		Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück	median: 0,77 € standardisiert auf 1 Jahr: 2,89 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 18,70 €	
		Leberwerte: EBM 32058:	median: 6,60 €	

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
		Bilirubin EBM 32059 Bilirubin direkt EBM 32068: AP EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT) EBM 32071: gammaGT	standardisiert auf 1 Jahr: 28,05 €	
		Prämedikation: Dexamethason	median: 29,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 123,42 €	
		Gesamtsumme Kombinationstherapie	median: 921,73 € standardisiert auf 1 Jahr: 3,653,98 €	median: minimale Patientenzahl ³ : 9.888 x 921,73 € = 9.114.066,24 € maximale Patientenzahl: 12.282 x 921,73 € = 11.320.687,86 € standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 9.888 x 3.653,98 € = 36.130.554,24 € maximale Patientenzahl: 12.282 x 3.653,98 € = 44.878.182,36 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 324,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.377,00 €	
		Praxisklinische	median:	

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
	platinhaltiger Chemotherapie	Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	206,24 € standardisiert auf 1 Jahr: 876,52 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32059 Bilirubin direkt EBM 32068: AP EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT) EBM 32071: gammaGT	median: 6,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 28,05 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 18,70 €	
		Prämedikation: Dexamethason	median: 29,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 123,42 €	
		Gesamtsumme	median: 570,28 € standardisiert auf 1 Jahr: 2423,69 €	median: minimale Patientenzahl: 9.888 x 570,28 € = 5.638.928,64 € maximale Patientenzahl: 12.282 x 570,28 € = 7.004.178,96 € standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 9.888 x 2.423,69 € = 23.965.446,72 €

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
				maximale Patientenzahl: 12.282 x 2.423,69 € = 29.767.760,58 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 324,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.377,00 €	
		Infusion (EBM 02100)	median: 23,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 99,45 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 18,70 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32059 Bilirubin direkt EBM 32068: AP EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT) EBM 32071: gammaGT	median: 6,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 28,05 €	
		Kreatinin EBM 32066	median: 1,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		Prämedikation: Dexamethason	median: 18,48 € standardisiert auf 1 Jahr: 78,54 €	

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
		Prämedikation Folsäure	median: Spanne: 14,00 € (Verwendung für die minimale Patientenzahl = Untergrenze) - 28,00 € (Verwendung für die maximale Patientenzahl = Obergrenze) standardisiert auf 1 Jahr: Spanne: 36,50 € (Verwendung für die minimale Patientenzahl = Untergrenze) - 73,00 € Verwendung für die maximale Patientenzahl = Obergrenze)	
		Prämedikation: Vitamin B12	median: 1,34 € standardisiert auf 1 Jahr 4,02 €	
		Gesamtsumme	median: Spanne: 393,22 € - 407,22 € standardisiert auf 1 Jahr: Spanne: 1646,51 € - 1683,01 €	median: minimale Patientenzahl: 7.020 x 393,22 € = 2.760.404,40 € maximale Patientenzahl: 8.720 x 407,22 € = 3.550.958,40 € ¹ standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 7.020 x

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
				1646,51 € = 11.558.500,20 € maximale Patientenzahl: 8.720 x 1683,01 € = 14.675.847,20 € ¹
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	-	-	-
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	-	-	-
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin EBM 32069: GOT (AST) EBM 32070: GPT (ALT)	median: 13,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 14,25 €	
		Summe	median: 13,50 € standardisiert auf 1 Jahr:	median: minimale Patientenzahl: 140 x 13,50 € = 1.890,00 € maximale Patientenzahl: 480 x 13,50 € = 6.480,00 € ² standardisiert auf 1 Jahr:

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
			14,25 €	minimale Patientenzahl: $140 \times 14,25 \text{ €} = 1.995,00 \text{ €}$ maximale Patientenzahl: $480 \text{ Patienten} \times 14,25 \text{ €} = 6.840,00 \text{ €}^2$
¹ Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit „überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie“ nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die geforderte Berechnung der diesbezüglichen Jahrestherapiekosten wird die ermittelte Ramucirumab-Zielpopulation um einen Anteil von 29% Plattenepithelkarzinomen [30] reduziert. ² Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die geforderte Berechnung von diesbezüglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden deshalb die Zahlen aus dem zu Crizotinib gefassten Beschluss des G-BA bzw. dem Dossier zugrunde gelegt. Die Anzahl der betreffenden Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen wird darin auf 140-480 Patienten beziffert [31-32]. ³ Bei der Berechnung der Patientenzahlen wurden zwei Nachkommastellen berücksichtigt.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: 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 ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	SUMME KOMBINATION Ramucirumab+ Docetaxel: median: 20.360,66 € + 4.717,44 € = 25.078,10 € Standardisiert auf 1 Jahr: 76.918,03 € + 20.049,12 € = 96.967,15 € Ramucirumab 763 mg x 5,93 €/mg = 4.524,59 € median: x 4,5 Infusionen = 20.360,66 €	SUMME KOMBINATION Ramucirumab+ Docetaxel: median: minimale Patientenzahl: 201.326.156,64 € + 46.589.981,76 € = 247.916.138,40 € maximale Patientenzahl: 250.069.564,71 € + 57.869.959,14 € = 307.939.523,85 € Standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 760.565.480,64 € + 198.007.397,76 € = 958.572.878,40 € maximale Patientenzahl: 944.707.244,46 € + 245.947.295,64 € = 1.190.654.540,10 € median: minimale Patientenzahl: 20.360,66 € x 9.888 Patienten = 201.326.156,64 € maximale Patientenzahl: 20.360,66 € x 12.282 Patienten =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Standardisiert auf 1 Jahr: x 17 Infusionen = 76.918,03 € Docetaxel: median: 141,75 mg x 8,31 €/mg = 1.177,94 € x 4 Infusionen = 4.711,77 € Standardisiert auf 1 Jahr: x 17 Infusionen = 20.025,02 €	250.069.564,71 € Standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 76.918,03 € x 9.888 Patienten = 760.565.480,64 € maximale Patientenzahl: 76.918,03 € x 12.282 Patienten = 944.707.244,46 € median: minimale Patientenzahl: 4.711,77 € x 9.888 Patienten = 46.589.981,76 € maximale Patientenzahl: 4.711,77 € x 12.282 Patienten = 57.869.959,14 € Standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 20.025,02 € x 9.888 Patienten = 198.007.397,76 € maximale Patientenzahl: 20.025,02 € x 12.282 Patienten = 245.947.295,64 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger	median: 141,75 mg x 8,31 €/mg = 1.177,94 € x 4 Infusionen = 4.711,77 €	median: minimale Patientenzahl: 4.711,77 € x 9.888 Patienten = 46.589.981,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Chemotherapie	Standardisiert auf 1 Jahr: 141,75 mg x 8,31 €/mg = 1.177,94 € x 17 Infusionen = 20.025,02 €	maximale Patientenzahl: 4.711,77 € x 12.282 Patienten = 57.869.959,14 € Standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 20.025,02 € x 9.888 Patienten = 198.007.397,76 € maximale Patientenzahl: 20.025,02 € x 12.282 Patienten = 245.947.295,64 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 945 mg x 4,15 €/mg = 3.921,75 € x 4 Infusionen = 15.687,00 € Standardisiert auf 1 Jahr: 945 mg x 4,15 €/mg = 3921,75 € 17 Infusionen = 66.669,75 €	median: minimale Patientenzahl: 15.687,00 € x 7.020 Patienten = 110.122.740,00 € maximale Patientenzahl: 15.687,00 € x 8.720 Patienten = 136.790.640,00 € ² Standardisiert auf 1 Jahr: Minimum: 66.669,75 € x 7.020 Patienten = 468.021.645,00 € Maximum: 66.669,75 € x 8.720 Patienten = 581.360.220,00 € ²
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 8.550 mg (57 Tabletten) 57 x 88,79 €/Tablette =	median: minimale Patientenzahl: 5.061,03 € x 1.018 Patienten = 5.152.128,54 € maximale

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
		5.061,03 € Standardisiert auf 1 Jahr: 88,79 € / Tablette x 365 Tage = 32.408,35 €	Patientenzahl: 5.061,03 € x 1.265 Patienten = 6.402.202,95 € ³ Standardisiert auf 1 Jahr: Minimale Patientenzahl: 32.408,35 € x 1.018 Patienten = 32.991.700,30 € Maximale Patientenzahl: 32.408,35 € x 1.265 Patienten = 40.996.562,75 € ³
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 18.000 mg pro Patient (72 Tabletten) 72 x 108,75 € / Tablette = 7.830,00 € Standardisiert auf 1 Jahr: 108,75 € x 365 Tage = 39.693,75 €	median: minimale Patientenzahl: 7.830,00 € x 1.018 Patienten = 7.970.940,00 € maximale Patientenzahl: 7.830,00 € x 1.265 Patienten = 9.904.950,00 € ³ Standardisiert auf 1 Jahr: minimale Patientenzahl: 39.693,75 € x 1.018 Patienten = 40.408.237,50 € maximale Patientenzahl: 39.693,75 € x 1.265 Patienten = 50.212.593,75 € ³
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	median: 168.000 mg pro Patient (672 Kapseln) 672 x 101,43 € = 68.160,96 €	median: minimale Patientenzahl: 68.160,96 € x 140 Patienten = 9.542.534,40 € maximale

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Standardisiert auf 1 Jahr: 101,43 € x 2 x 365 Tage = 74.043,90 €	Patientenzahl: 68.160,96 € x 480 Patienten = 32.717.260,80 € ⁴ Standardisiert auf 1 Jahr: Minimale Patientenzahl: 74.043,90 € x 140 Patienten = 10.366.146,00 € Maximale Patientenzahl: 74.043,90 € x 480 Patienten = 35.541.072,00 € ⁴
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit „überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie“ nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die geforderte Berechnung der diesbezüglichen Jahrestherapiekosten wird die ermittelte Ramucirumab-Zielpopulation um einen Anteil von 29% Plattenepithelkarzinomen [30] reduziert. ³ Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die geforderte Berechnung von diesbezüglichen Jahrestherapiekosten für GKV wird daher die für Ramucirumab zuvor berechnete Zielpopulation mit deutschen Daten zur Häufigkeit von aktivierenden EGFR-Mutationen [33] umgerechnet. Die resultierende Anzahl der betreffenden Patienten wird mit 1.018-1.265 Patienten beziffert. ⁴ Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die geforderte Berechnung von diesbezüglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden deshalb die Zahlen aus dem zu Crizotinib gefassten Beschluss des G-BA bzw. dem Dossier zugrunde gelegt. Die Anzahl der betreffenden Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen wird darin auf 140-480 Patienten beziffert [31-32].			

Wie bereits zuvor ausführlich beschrieben, werden die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die fünf ZVT sowohl auf Grundlage der medianen, realistischen Therapiedauern in den jeweiligen Zulassungsstudien als auch auf der Basis der rein hypothetischen, für den Durchschnittspatienten im Normalfall nicht erreichbaren, 1-Jahres-Therapiedauer dargestellt. Diese fiktiven 1-Jahres-Therapiekosten werden zum Vergleich und aus formellen Gründen ebenfalls präsentiert. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Jahrestherapiekosten für Ramucirumab und Docetaxel aufgrund den zuvor ermittelten minimalen / maximalen Patientenzahlen der Ramucirumab-Zielpopulation errechnet wurden. Die weiteren Patientenzahlen sind u. a. aus den folgenden Gründen zu reduzieren:

- Einsatz von Pemetrexed lediglich bei Patienten mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie. Zudem ist von einem nicht unwesentlichen Anteil von Pemetrexed in der Erstlinien-Therapie auszugehen.
- Einsatz von Erlotinib und Gefitinib nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen
- Crizotinib: nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen

Die gesonderte Berechnung für diese dementsprechend stark zu reduzierenden Patientenzahlen und Kosten wird im Folgenden dargelegt.

Für die Behandlungsdauer wird grundsätzlich das wirtschaftlichste bzw. günstigste Arzneimittel sowie dessen Stärke und Packungsgröße ausgewählt.

Ramucirumab

Für Cyramza® wird bei milligrammgenauer Berechnung die 500 mg DFL als die größte Packungseinheit verwendet. Bei einer Dosierung von 10 mg / kg und 763 mg pro Infusion resultieren für eine Infusion Kosten von 4.524,59 €, für die mediane Therapiedauer von 4,5 Infusionen Kosten von 20.360,66 €, standardisiert auf ein Jahr (17 Infusionen) von 76.918,03 €, die in Tabelle 3-19 entsprechend der für Ramucirumab ermittelten Zielpopulation (Minimum 9.888 Patienten, Maximum: 12.282 Patienten) auf die Jahrestherapiekosten für die GKV (median und standardisiert auf ein Jahr) hochgerechnet werden.

Docetaxel

Docetaxel liegt als größte Packungseinheit in einer 160 mg DFL vor. Bei einem errechneten Preis von 8,31 € pro mg ergibt sich ein Verbrauch für die Infusion von 141,75 mg mit Kosten von 1.177,94 €. Für die mediane Therapiedauer von vier Infusionen resultieren Kosten von 4.711,77 €, für die fiktive 1-Jahrestherapie mit 17 Infusionen von 20.025,02 €. Diese werden sowohl für die Ramucirumab-Docetaxel-Kombinationstherapie als auch für die Docetaxel-Monotherapie auf die GKV-Gesamtkosten hochgerechnet.

Pemetrexed:

Für Pemetrexed wird bei milligrammgenauer Berechnung die 500 mg DFL als die größte Packungseinheit verwendet. Bei einem Preis von 4,15 € pro mg ergeben sich bei einem Verbrauch von 945 mg pro Infusion Kosten von 3.921,75 €, für die mediane Therapiedauer mit vier Infusionen, 15.687,00 € für die fiktive Standardisierung auf ein Jahr mit 17 Infusionen 66.669,75 €.

Aufgrund der Zulassung von Pemetrexed für das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie [7], kann die von der Histologie unabhängige Ramucirumab-Zielpopulation (Minimum: 9.888 Patienten, Maximum: 12.282 Patienten) nicht verwendet werden. Zur näherungsweisen Ermittlung einer Pemetrexed-Patientenzahl wird die Ramucirumab-Zielpopulation um den Anteil der Patienten

mit einem Plattenepithelkarzinom reduziert. Als Referenz hierfür dient der Anteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom aus der EPICLIN Studie, der bei 29% liegt [30].

Die mögliche Pemetrexed-Population beträgt somit minimal 7.020 bzw. maximal 8.720 Patienten und wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten verwendet.

Erlotinib

Für die mediane Therapiedauer mit einem Verbrauch von 57 Tabletten resultieren Arzneimittelkosten von 5.061,03 €, bei der fiktiven Standardisierung auf ein Jahr mit 365 Tabletten 32.408,35 €.

Erlotinib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat [8] und damit unabhängig von einem nachgewiesenen Mutationsstatus. Bei höherer Effektivität einer Chemotherapie im Vergleich zu Erlotinib beim EGFR-Wildtyp [34] hat der G-BA Erlotinib jedoch nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen als ZVT benannt.

Basierend auf einer aktuellen Auswertung von 4.196 deutschen Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2011 eingeschlossen wurden und gleichzeitig als umfangreichste Datenbasis bei kaukasischen Patienten beschrieben ist, wird die Häufigkeit von aktivierenden EGFR-Mutationen bei Patienten im Stadium IIIB /IV des NSCLC mit 10,3% beziffert [35].

Aufgrund der zuvor für Ramucirumab berechneten Zielpopulation von 9.888-12.282 ergibt sich auf dieser Grundlage eine Anzahl von 1.018-1.265 Patienten, die für eine Therapie mit Erlotinib in Frage kommen. Diese Zahl kann eine Überschätzung darstellen, da Patienten mit einer EGFR-TKI-Vorthherapie in der Zweitlinie nicht in allen Fällen erneut mit einem EGFR-TKI behandelt werden.

Gefitinib

Für die mediane Therapiedauer mit einem Verbrauch von 72 Tabletten ergeben sich Kosten von 7.830,00 €, bei einer fiktiven Standardisierung auf ein Jahr von 39.693,75 €.

Gefitinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK [9].

Die Häufigkeit der aktivierende EGFR-Mutationen für Deutschland wird mit 10,3% [35] beziffert.

Aufgrund der zuvor für Ramucirumab berechneten Zielpopulation von 9.888-12.282 ergibt sich auf dieser Grundlage eine Anzahl von 1.018-1.265 Patienten, die für eine Zweitlinien-Therapie mit Gefitinib in Frage kommen. Diese Zahl kann eine Überschätzung darstellen, da Patienten mit einer EGFR-TKI-Vorthherapie in der Zweitlinie üblicherweise nicht erneut mit einem EGFR-TKI behandelt werden.

Crizotinib

Für die mediane Therapiedauer mit einem Verbrauch von 672 Kapseln ergeben sich Kosten von 68.160,96 €, bei einer fiktiven Standardisierung auf ein Jahr von 74.043,90 €.

Crizotinib ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC sowie seit 2015 auch für eine entsprechende Erstlinien-Therapie [5].

Die Häufigkeit der ALK-Translokationen für Deutschland wird mit ca. 3,6% (KI: 1,6-13,5%) beziffert [31].

Für die Umrechnung auf die Jahrestherapiekosten werden hier jedoch die ermittelten Patientenzahlen mit ALK-Translokationen des Crizotinib-Dossiers und des G-BA Beschlusses zugrunde gelegt. Die Anzahl der betreffenden Patienten mit ALK-Translokationen wird darin auf 140 bis 480 Patienten geschätzt [31-32].

Ramucirumab+Docetaxel

Die Jahrestherapiekosten (Medikamentenkosten) für die Kombinationstherapie von Ramucirumab+Docetaxel belaufen sich somit hinsichtlich der medianen Therapiedauer für die minimale Patientenzahl: $201.326.156,64 \text{ €} + 46.589.981,76 \text{ €} = 247.916.138,40 \text{ €}$, für die maximale Patientenzahl: $250.069.564,71 \text{ €} + 57.869.959,14 \text{ €} = 307.939.523,85 \text{ €}$ sowie für die rein fiktive 1-Jahrestherapie für die minimale Patientenzahl: $760.565.480,64 \text{ €} + 198.007.397,76 \text{ €} = 958.572.878,40 \text{ €}$, für die maximale Patientenzahl: $944.707.244,46 \text{ €} + 245.947.295,64 \text{ €} = 1.190.654.540,10 \text{ €}$.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Es existieren keine genauen Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer Erstlinien-Chemotherapie bei NSCLC-Patienten im Stadium IV. Entsprechend der zuvor zitierten relevanten Studien finden sich Werte zwischen 76,9% und 78,5% [30,36]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ca. 11% der Patienten keine platinbasierte Erstlinien-Therapie erhalten

[30]. In Deutschland erhalten aktuell zwischen 40,0% und 44,4% der Patienten eine weitere Therapielinie nach einer vorausgegangenen Chemotherapie [30,37].

Eine quantitative Einschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Ramucirumab ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht verlässlich zu berechnen, weshalb die erwarteten Versorgungsanteile nicht fundiert ermittelt werden können.

Auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Berechnungen liegt die minimale Zahl an Patienten in der GKV, für die eine Ramucirumab-Therapie in Frage kommt, bei 9.888 Patienten, die maximale Patientenzahl wird mit 12.282 (Mittelwert: 11.008 Patienten) angenommen. Es wird an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen, dass die Angabe und die Berechnung einer solchen Spanne als adäquat angesehen werden, jedoch weitere Berechnungen, insbesondere basierend auf einer geringeren Häufigkeit des Einsatzes einer Therapie nach einem Tumorprogress nach einer vorausgegangenen Chemotherapie, zu niedrigeren Zahlen führen können. Entsprechend der Cyramza[®] Fachinformation sind für Patienten mit NSCLC Überempfindlichkeitsreaktionen sowie das Vorliegen von Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen als Kontraindikation benannt [6]. Die Fachinformation nennt keine weiteren Patientengruppen, die grundsätzlich von einer Therapie mit Ramucirumab auszuschließen sind. Zu beachten sind jedoch zusätzlich die Gegenanzeigen entsprechend der Docetaxel Fachinformation. Docetaxel ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl <1.500 Zellen / mm³ und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert [23], so dass die grundsätzlich in Frage kommende Patientenzahl dementsprechend zu reduzieren ist. Es ist zudem aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien in der REVEL Zulassungsstudie und dem Ramucirumab Zulassungsstatus anzunehmen, dass die Zahl der mit Ramucirumab behandelten Patienten geringer sein wird, da z. B. Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 nicht mit Ramucirumab behandelt werden.

Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis vs. laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 98,0%, für Placebo 98,7%. Die entsprechenden Werte für Docetaxel betrugen 96,5% (Ramucirumab-Arm) bzw. 96,5% (Placebo-Arm), was anzeigt, dass nur wenige Dosisreduktionen (7,5% vs. 3,9%) erforderlich wurden. Sowohl die Dosisintensität als auch die Therapieabbrüche gingen in die Berechnung der medianen Anzahl der Infusionen ein [1].

Zur Einschätzung der Versorgungsanteile ist zu beachten, dass in dieser Indikation und Therapielinie verschiedene zugelassene Behandlungsoptionen existieren. Die Versorgung der Patienten wird teilweise nur mit einer Monotherapie erfolgen. Auch sind die Versorgungsanteile des seit Anfang 2015 verfügbaren Nintedanib für Adenokarzinom-Patienten nicht bekannt. Die Auswirkungen einer Zulassung von Nivolumab auf die Versorgungsanteile von Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie sind ebenfalls nicht abschätzbar.

Eine realistische Differenzierung der Verteilung der Patienten nach ambulantem bzw. stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund der nicht publizierten Daten bzw. Literatur nicht möglich.

Patientenpräferenzen

Ergebnisse aus einer Patientenpräferenzstudie mit 150 deutschen Patienten zeigen, dass von Patienten mit einem fortgeschrittenen / metastasierten Lungenkarzinom ein verlängertes Überleben als wichtig erachtet wird, der Erhalt der Fähigkeit zur Selbstversorgung und die Verrichtung der täglichen Aktivitäten jedoch das wichtigste Ziel einer Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist. Die Patientenentscheidung war maßgeblich abhängig vom Ausmaß der Behinderung / Einschränkung durch die Krankheit und abhängig vom erwarteten Überleben. Bei einem erwarteten kürzeren Überleben wurde eine statistische Signifikanz für einen Erhalt der Selbstversorgung und Vermeidung der Abhängigkeit durch eine Pflege durch andere erreicht [38].

In einer weiteren Studie („Discrete Choice Experiment“) mit 211 erwachsenen deutschen NSCLC Patienten im Stadium IV wurde gezeigt, dass bei der Betrachtung von sieben Attributen aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind. Darauf folgend schlossen sich das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie Übelkeit und Erbrechen, Hautausschlag, Durchfall und Müdigkeit / Mattigkeit (Fatigue) an [39].

In beiden Studien wurde ersichtlich, dass den Nebenwirkungen die geringste Relevanz zugeordnet wurde [38-39].

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.

Wie in Tabelle 3-8 gezeigt wurde, ist in den nächsten Jahren mit einem geringen Anstieg der Inzidenz / Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland zu rechnen. Aufgrund des Mangels aktueller und repräsentativer Daten kann zur Entwicklung der Versorgungsanteile von Ramucirumab beim NSCLC jedoch keine Aussage getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland wurden primär die aktuellen und offiziellen Angaben des RKI [40-41], verschiedene Krebsregister, Nutzendossiers zum Lungenkarzinom sowie verfügbare Publikationen zur epidemiologischen Situation in Deutschland / Europa herangezogen. Eine zusätzlich durchgeführte orientierende Literaturrecherche lieferte, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit einer durchgeführten Zweitlinien-Therapie, weitere Quellen. Alle Zahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet und resultieren damit in der angegebenen Spanne der in Frage kommenden Patientenzahlen. Zur Ermittlung des Anwendungsmodus, der (medianen) Therapiedauern, ggf. erforderlicher Prämedikationen oder Untersuchungen wie z. B. Blutbildkontrollen werden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) verwendet, für die Therapiedauer teilweise auch die Daten der jeweiligen Zulassungsstudie herangezogen. Für Informationen zu Preisen wurden die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.12.2015), die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, die Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder sowie der EBM der Kassenärztliche Bundesvereinigung herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Clinical Study Report. 2014.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(9):1589-1597.

3. Arellano J, Leteneux C. Comment and reply on: A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective. J Med Econ. 2008;11(2):363-366; author reply 366-370.
4. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008;372(9652):1809-1818.
5. Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori® 200 mg / 250 mg Hartkapseln. November 2015.
6. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
7. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg / 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2012.
8. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® 25 mg / 100 mg / 150 mg Filmdoubletten. Dezember 2013.
9. Astra Zeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmdoubletten. September 2014.
10. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.
11. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: Tenth paper - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med. 1916;XVII(6_2):863-871.
12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung. Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2013 nach Geschlecht, Altersgruppen. 2013.
13. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe. Stand: 01.01.2015.
14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(2):123-132.
15. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Cyramza. 2016. Aufgerufen am: 01.02.2016. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
16. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.
17. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Docetaxel. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
18. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Alimta. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
19. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Tarceva. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
20. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Iressa. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

21. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Xalkori. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2015.
23. Aventis Pharma S.A. Fachinformation Taxotere® 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 160 mg/8 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2015.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. 18. Juni 2015.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206 (A13-41). 2014.
26. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Urinteststreifen. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
27. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Dexamethason. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
28. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Folsäure. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
29. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Vitamin B12. 2015. Aufgerufen am: 01.12.2015. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
30. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current medical research and opinion. 2014;30(3):447-461.
31. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Crizotinib (Xalkori®). Modul 3A. 2012.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. 2. Mai 2013.
33. Gahr S, Stoeck R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer. 2013;109(7):1821-1828.
34. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2013;14(10):981-988.
35. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24(8):1254-1261.

36. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef[®]). Modul 3A. 2014.
37. Marschner N, Bertram M, Von Verschuer U, Kopfmann S, Tessen HW. Overall survival and sequential treatment of patients with advanced NSCLC in German outpatients centres - data from the clinical TLK Registry. V118. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie. Wien 2013.
38. Hauber AB, González JM, Fairchild AO. RTI Health Solutions, RTI-HS Project No. 0302465. Patient Preference for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer, Final Report, July 17. 2014.
39. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2015;16(6):657-670.
40. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland; Lungenkrebs. in: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 25.03.2015. Aufgerufen am: 25.11.2015. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html;jsessionid=75DB67920A2BD22130AC2F6536E88519.2_cid381.
41. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010; 9. Ausgabe. Kapitel 3.10 Lunge - C33-34. 2013.

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.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Ramucirumab Fachinformation dargestellt [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, vor der Docetaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Für ostasiatische Patienten sollte eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Erwägung gezogen werden. Die Fachinformation von Docetaxel sollte bezüglich spezifischer Dosierungsanweisungen beachtet werden.

Dauer der Therapie

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

Prämedikation

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: Ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason. Die jeweiligen Fachinformationen von Paclitaxel, der Komponenten von FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) oder von Docetaxel sind bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.

*Dosisanpassungen für Ramucirumab**Infusionsbedingte Reaktionen*

Die Ramucirumab-Infusionsrate muss für die Dauer der Infusion und alle weiteren Infusionen um 50% reduziert werden, wenn bei einem Patienten eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt. Ramucirumab muss sofort und endgültig abgesetzt werden, wenn eine Grad 3 oder 4 infusionsbedingte Reaktion auftritt

Hypertonie

Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist. Im Fall einer schweren Hypertonie muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mit entsprechender Therapie wieder unter Kontrolle ist. Falls es sich um eine medizinisch signifikante Hypertonie handelt, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

Proteinurie

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ für Proteine anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 Stunden liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 Stunden liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-20) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 Stunden ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei >3 g/24 Stunden liegt, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

Tabelle 3-20: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie

Initiale Ramucirumab-Dosis:	Erste Dosisreduktion auf:	Zweite Dosisreduktion auf:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist.

Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:

- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE-Grad 3 oder 4
- Spontane Entwicklung von Fisteln

Dosisanpassungen für Docetaxel

Docetaxel-Dosisreduktionen können je nach Grad der beim Patienten aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei Patienten, die entweder eine febrile Neutropenie, Neutrophile von < 500 Zellen/mm³ für mehr als eine Woche, schwere oder kumulative Hautreaktionen oder eine Docetaxel-bedingte nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Toxizitäten zurückgebildet haben. Es wird empfohlen, die Docetaxel-Dosis um 10 mg/m² zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 15 mg/m² wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten. In einem solchen Fall sollte bei ostasiatischen Patienten, die eine Startdosis von 60 mg/m² erhalten hatten, die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen werden (siehe unter „Dosierung“).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den pivotalen Studien gab es limitierte Hinweise darauf, dass Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien mit Ramucirumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass für Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen in den Indikationen fortgeschrittenes

Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, Adenokarzinom des Kolons oder Rektums und Lungenkarzinom.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 Minuten zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/Minute nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.

Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, ATE einschließlich Myokardinfarkt, Herzstillstand, Schlaganfall und zerebrale Ischämie wurden in klinischen Studien berichtet. Tritt bei Patienten ein schweres ATE auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für eine gastrointestinale Perforation erhöhen. Bei Patienten, die mit Ramucirumab behandelt wurden, sind Fälle von gastrointestinaler Perforation gemeldet worden. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.

Schwere Blutung

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für schwere Blutungen erhöhen. Tritt bei Patienten eine Grad 3 oder 4 Blutung auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.

Bei Patienten mit einem Magenkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI wurden schwere gastrointestinale Blutungen einschließlich tödlicher Ereignisse berichtet.

Lungenblutung bei NSCLC

Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie haben ein größeres Risiko für die Entstehung schwerer pulmonaler Blutungen, auch wenn in der REVEL Studie kein Übermaß an Grad 5 pulmonaler Hämorrhagie bei mit Ramucirumab behandelten Patienten mit plattenepithelialer Histologie beobachtet wurde. Sowohl Patienten mit einer früheren Lungenblutung (>2,5 ml oder hellrotes Blut) als auch Patienten mit einem Nachweis für eine Tumorkavitation – unabhängig von der Histologie – oder Patienten mit einem Nachweis einer Tumordinvasion oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und / oder chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika waren von der Teilnahme an der NSCLC-Studie REVEL ausgeschlossen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von bis zu 325 mg/Tag war erlaubt.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet. Die meisten Ereignisse traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die Symptome beinhalten Rigor / Tremor, Rückenschmerzen / Spasmen, Schmerzen und / oder Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Dyspnoe, Giemen, Hypoxie und Parästhesie. In schweren Fällen beinhalteten die Symptome Bronchospasmen, supraventrikuläre Tachykardien und Hypotonie. Bei Patienten mit einem IRR Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Ramucirumab sofort und endgültig beendet werden.

Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mithilfe einer Standardtherapie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens vier Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine

Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Falls ein Patient während der Therapie eine Komplikation bei der Wundheilung erleidet, muss die Behandlung mit Ramucirumab unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte Ramucirumab nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Fisteln

Patienten, die mit Cyramza behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln aufweisen. Sollten sich Fisteln entwickeln, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.

Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 Stunden liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 Stunden liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 Stunden ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung bei >3 g/24 Stunden beträgt, oder wenn ein nephrotisches Syndrom auftritt.

Stomatitis

Bei Patienten, die Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, wurde eine erhöhte Stomatitis-Inzidenz im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden, berichtet. Mit einer symptomatischen Behandlung sollte unverzüglich begonnen werden, wenn eine Stomatitis auftritt.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-29 mL/Minute) sind für die Therapie mit Ramucirumab begrenzt Verträglichkeitsdaten verfügbar.

Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 mL Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium, und jede 50 mL Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

Ältere Patienten mit NSCLC

Ein Trend Richtung verringerter Wirksamkeit mit steigendem Alter wurde bei Patienten beobachtet, die Ramucirumab plus Docetaxel zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC mit einem Tumorprogress nach einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten. Begleiterkrankungen, die mit einem erhöhten Alter zusammenhängen, der Performance Status und eine mögliche Verträglichkeit der Chemotherapie sollten vor einem Behandlungsbeginn bei Älteren umfassend evaluiert werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten, SN-38, wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen: Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu drei Monate nach der Behandlung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend. Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu UE auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das

Neugeborene / den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cymza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens drei Monate nicht stillen.

Fertilität

Daten zur Wirkung von Ramucirumab auf die humane Fertilität sind nicht verfügbar. Basierend auf Tierstudien wird angenommen, dass die weibliche Fertilität während der Therapie mit Ramucirumab wahrscheinlich beeinträchtigt ist.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Cymza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die die Fähigkeit, sich zu konzentrieren und zu reagieren, beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils: Die schwersten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

- Gastrointestinale Perforation
- Schwere gastrointestinale Blutungen
- Arterielle thromboembolische Ereignisse

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Fatigue / Asthenie, Leukopenie, Epistaxis, Diarrhö und Stomatitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, metastasiertem Kolorektalkarzinom oder NSCLC beobachtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

NSCLC

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel: Die folgende Tabelle 3-21 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REVEL Studie, einer

Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit NSCLC – randomisiert auf eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel oder Placebo plus Docetaxel.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REVEL Studie

System- organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Docetaxel (n=627)		Placebo plus Docetaxel (n=618)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad 3-4 Toxi- zität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3-4 Toxi- zität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie	15,9	15,9	10,0	10,0
	Sehr häufig	Neutropenie	55,0	48,8	46,0	39,8
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,4	2,9	5,2	0,6
Gefäß- erkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	10,8	5,6	4,9	2,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	18,5	0,3	6,5	0,2
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis	23,3	4,3	12,9	1,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Sehr häufig	Fatigue/Asthenie	54,7	14,0	50,0	10,5
	Sehr häufig	Mukosale Entzündung	16,1	2,9	7,0	0,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	16,3	0	8,6	0,3

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab plus Docetaxel behandelten Patienten in der REVEL Studie berichtet wurden, waren: Hyponatriämie (4,8% unter Ramucirumab plus Docetaxel vs. 2,4% unter Placebo plus Docetaxel), Proteinurie (3,3% unter Ramucirumab plus Docetaxel vs. 0,8% unter Placebo plus Docetaxel) und gastrointestinale Perforation (1% unter Ramucirumab plus Docetaxel vs. 0,3% unter Placebo plus Docetaxel).

Pharmazeutische Angaben*Liste der sonstigen Bestandteile*

Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und 4 Stunden bei 25°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung / Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Art und Inhalt des Behältnisses

10 mL Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

50 mL Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 mL.

Packung mit 2 Durchstechflaschen mit 10 mL.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 mL.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich sein, ohne sichtbare Partikel). Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, wie es zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als 10 mg/mL Lösung Ramucirumab. Verwenden Sie nur Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 mL Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 mL betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 mL. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen

Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22 µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel

veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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

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

Nicht zutreffend.

Es ist für Ramucirumab kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen.

Im Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht:

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten EU-RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten, Dosisfindungs-, Pharmakokinetik (PK)- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase-II-Studie wird die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen bei einer Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms.

Fälligkeit: 01.04.2017 (PK-Ergebnisse); 01.04.2018 (finaler Studienabschlussbericht und Ergebnisse zur Unbedenklichkeit)

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

EU-RMP

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten, Dosisfindungs-, PK- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase-II-Studie wird die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen bei einer Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms [2].

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) werden in der zum Zeitpunkt der Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des

EU-RMP (Version 6.1, 2015) beschrieben und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Risiko	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Hypertonie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Infusions-bedingte Reaktionen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Proteinurie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Gastrointestinale Perforation	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Blutungs/Hämorrhagische Ereignisse	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Beeinträchtigte Wundheilung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Neutropenie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Fistelbildung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Leberversagen/Leberschaden	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Herzinsuffizienz	n. z.	nicht vorgeschlagen
Wichtige mögliche Risiken		
Reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	n. z.	nicht vorgeschlagen
Anämie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Abdominelle Schmerzen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Reproduktive und Entwicklungstoxizität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Venöse thromboembolische Ereignisse	n. z.	nicht vorgeschlagen
Fehlende Informationen		
Karzinogenität, Genotoxizität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
EU-RMP: EU-Risk-Management-Plan, FI: Fachinformation, n. z.: nicht zutreffend		

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden nicht vorgeschlagen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation [1] und dem EU-RMP von Ramucirumab [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
2. Eli Lilly and Company. EU-Risk-Management Plan, Ramucirumab, Version 6.1. 2015.