

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht über die von Endothelzellen exprimierten VEGFR-Isoformen, der Spezifität der Liganden, sowie den zellulären/physiologischen Effekten.....	9
Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ramucirumab. Ramucirumab verhindert die Bindung der VEGF-Liganden an VEGFR-2, und blockiert damit die Dimerisierung und Aktivierung des Rezeptors sowie die Aktivierung der nachfolgenden Signalkaskade	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CTD	Common Technical Document
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FdUTP	5-Fluorodesoxyuridintriphosphat
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FOLFIRI	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
FOLFOX	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FS	Folinsäure, international auch als FA abgekürzt
FUTP	5-Fluorouridintriphosphat
GEJ	Gastroesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IgG1	Immunoglobulin G Subtyp 1
IgG2	Immunoglobulin G Subtyp 2
IFL	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Irinotecan
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
mAB	Monoklonaler Antikörper
nM	Nanomolar
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma
NRP	Neuropilin
µm	Mikrometer
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor (thrombozytärer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PIGF	Placental Growth Factor (plazentärer Wachstumsfaktor)
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma <i>oder</i> rat fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
Ret	Rearranged during transfection
RNS	Ribonukleinsäure
Tie2	Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2
TS	Thymidilat-Synthetase
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normalwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR-1 (-2, -3)	VEGF-Rezeptor-Typ-1 (-2, -3)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ramucirumab
Handelsname:	Cyramza [®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC21

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10852282	EU/1/14/957/001	100 mg/10ml	1 Durchstechflasche
10852307	EU/1/14/957/001	100 mg/10 ml	1 Durchstechflasche (Klinikpackung)
10852299	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche
10852336	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche (Klinikpackung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Ramucirumab ist der erste – initial im Dezember 2014 als Orphan Drug für die Therapie des Magenkarzinoms zugelassene – monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den Rezeptor des Vascular Endothelial Growth Factor Typ 2 (VEGFR-2) bindet.

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird zunächst eine kurze Beschreibung der Angiogenese und relevanter Wachstumsfaktoren gegeben.

Menschliche Zellen sind ohne Sauerstoff und Nährstoffe nicht überlebensfähig. Aus diesem Grund befinden sie sich in einer maximalen Entfernung von 100 bis 200 µm zu kapillären Blutgefäßen; diese Distanz entspricht der Diffusionsgrenze von Sauerstoff in menschlichen Geweben. Die Distanz zwischen Zellen und den sie versorgenden kapillären Blutgefäßen darf nicht größer als die oben genannte Diffusionsgrenze werden. Daher benötigen wachsende und/oder sich ausbreitende Zellen die Ausbildung neuer Blutgefäße. Dabei wird dieser Vorgang meist selbst von den Zellen ausgelöst. Diesen Prozess bezeichnet man als (Neo-)Angiogenese: die Entstehung neuer Blutgefäße aus existierenden Blutgefäßen. Die Angiogenese ist ein essentieller physiologischer Mechanismus, der wichtig für eine Vielzahl normaler körperlicher Prozesse, wie z.B. Embryogenese oder Wundheilung, ist [1-2].

Die Angiogenese ist ein komplex geregelter Prozess, der in mehreren Schritten abläuft und von einem Gleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren gesteuert wird. Dieses natürliche Gleichgewicht ist jedoch in verschiedenen Krankheiten gestört – insbesondere bei Krebs [1-2].

Auch Tumoren können ohne eine Verbindung zur Blutversorgung nicht über eine bestimmte Größe wachsen oder in andere Organe metastasieren. Erreichen sie eine kritische Masse, reicht die Sauerstoffversorgung über die vorhandenen Gefäße nicht mehr aus, und es entsteht Hypoxie. Diese Hypoxie führt dazu, dass der Tumor pro-angiogene Wachstumssignale

aussendet. In Folge verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-angiogenen Faktoren in Richtung pro-angiogener Faktoren, was als „angiogener Switch“ bezeichnet wird. Neue Blutgefäße können aus den vorhandenen gebildet werden (Neo-Angiogenese), der Tumor wird wieder mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und kann weiter wachsen und/oder metastasieren [3].

In der Angiogenese sind verschiedene Wachstumsfaktoren involviert. Eine Schlüsselrolle spielt der Wachstumsfaktor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [4-5]. Durch die mangelnde Blutversorgung und die dadurch bedingte Minderversorgung mit Sauerstoff wird das Innere eines Tumors ab einer bestimmten Größe hypoxisch. Hypoxische Tumorzellen überexprimieren und sezernieren unterschiedliche VEGF-Isoformen (VEGF A-E). Diese Wachstumsfaktoren binden mit unterschiedlicher Spezifität an VEGF-Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), die auf in der Nähe befindlichen endothelialen Zellen exprimiert werden, welche die Blutgefäße auskleiden (siehe Abbildung 2-1). Der VEGFR-2 hat im Prozess der Neoangiogenese eine Schlüsselrolle und ist zur Induktion neuer Blutgefäße unabdingbar. Eine Aktivierung des VEGFR-2 führt zu erhöhter vaskulärer Permeabilität, sowie Endothelzellproliferation und -migration [6-7]. Dies hat zur Folge, dass neue Blutgefäße in Richtung des hypoxischen Stimulus, in diesem Fall dem Tumor, entlang des Gradienten des pro-angiogenen Stimulus angelegt werden können. Die neuen Blutgefäße versorgen den Tumor mit dem benötigten Sauerstoff und Nährstoffen – was dessen weiteres Wachstum und Metastasierung ermöglicht.

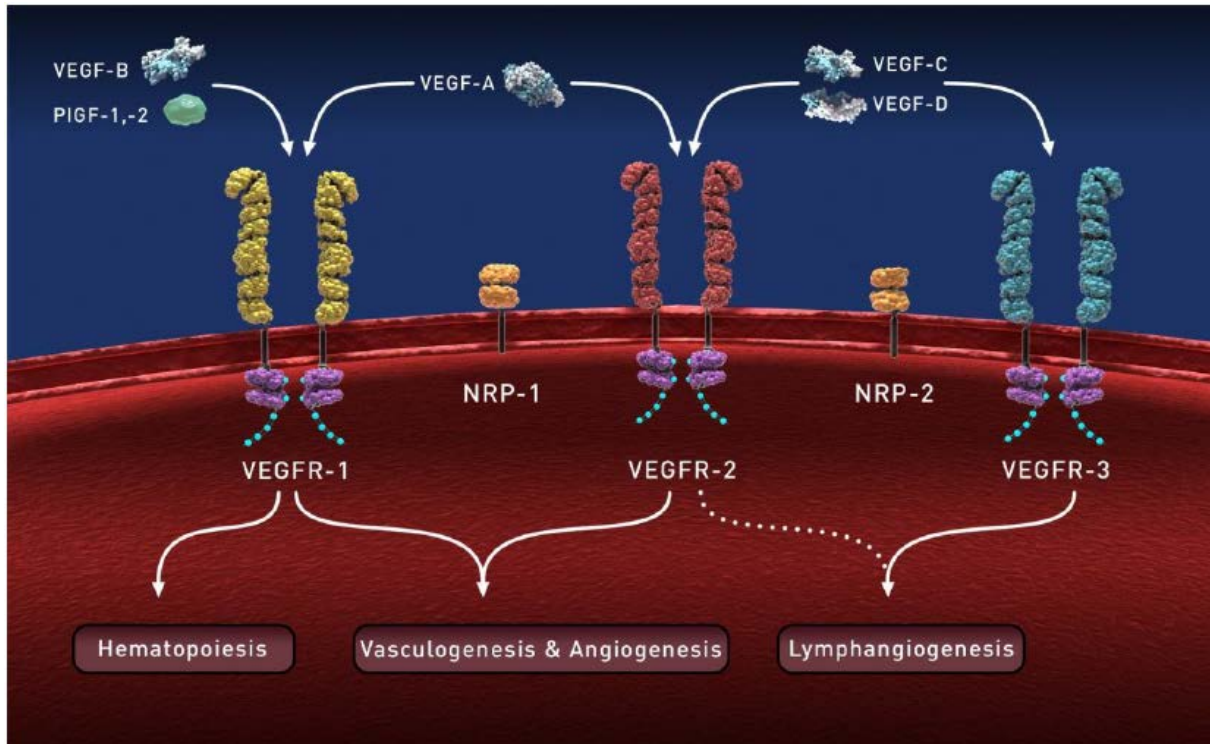


Abbildung 2-1: Übersicht über die von Endothelzellen exprimierten VEGFR-Isoformen, der Spezifität der Liganden, sowie den zellulären/physiologischen Effekten (modifiziert nach Hicklin et al. [5])

NRP: Neuropilin; PlGF: placental growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor.

In diesen pathologischen angiogenen Prozess greift das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab regulierend ein: es blockiert den VEGFR-2, der eine pivotale Rolle in der Angiogenese spielt [5,7], und verlangsamt oder stoppt somit die Tumorprogression (siehe Abbildung 2-2) [8]. Experimentelle Untersuchungen bestätigen, dass die VEGF-A/VEGFR-2-Interaktion eine bedeutende Rolle für die Tumorangiogenese besitzt, und damit essentiell für Tumorwachstum und Metastasierung ist [4].

Ramucirumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler IgG1 Anti-VEGFR-2-Antikörper. Er wurde mit dem Ziel entwickelt, spezifisch an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 zu binden und hierdurch die Interaktion des Rezeptors mit dessen VEGF-Liganden (VEGF-A/C/D) zu verhindern. In vitro Experimente haben gezeigt, dass die Affinität von Ramucirumab für VEGFR-2 etwa 8-mal höher ist als die endogener VEGF-Liganden [9].

Beim Kolorektalkarzinom korreliert eine VEGF-Überexpression, insbesondere von VEGF-A, positiv mit der Tiefe der Tumorf infiltration, dem Auftreten von Leber- und Lymphknotenmetastasen, der Progression des Tumors, und negativ mit dem rezidivfreien und krankheitsfreien Überleben, sowie dem Gesamtüberleben [10-14]. Weiterhin ist die VEGFR-2-Expression in den tumorversorgenden Blutgefäßen signifikant gesteigert [11-15].

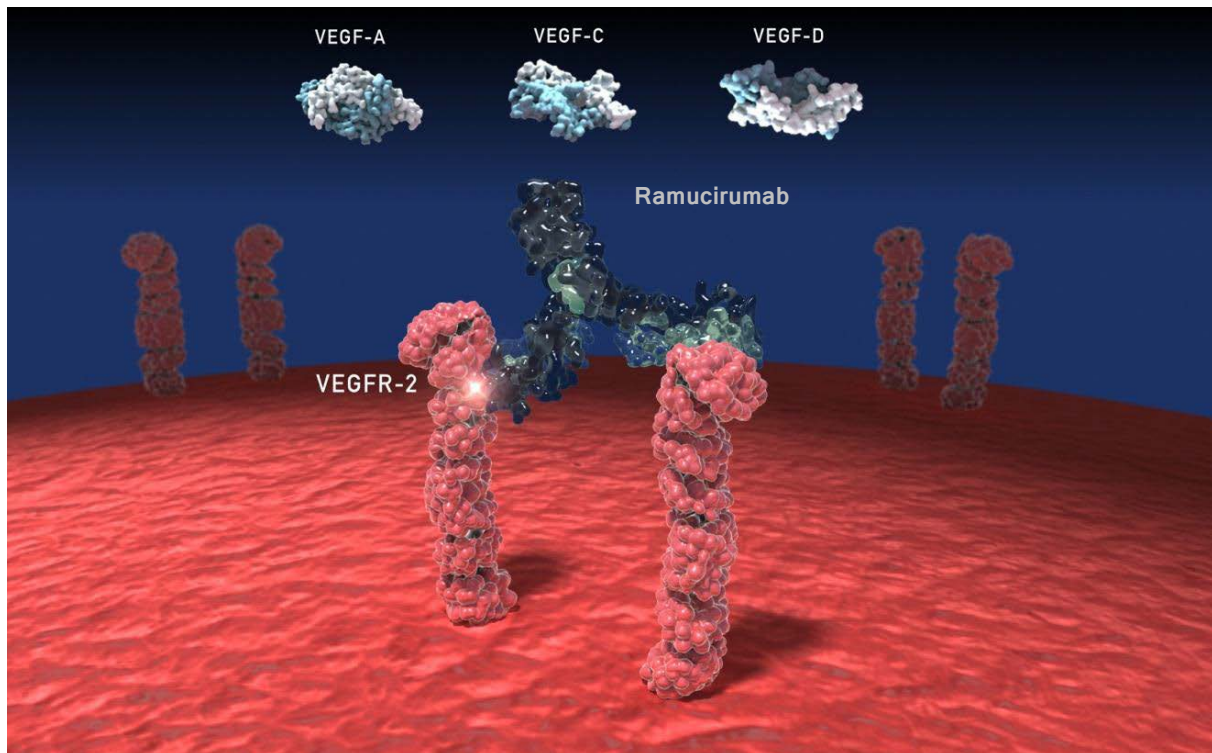


Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ramucirumab. Ramucirumab verhindert die Bindung der VEGF-Liganden an VEGFR-2, und blockiert damit die Dimerisierung und Aktivierung des Rezeptors sowie die Aktivierung der nachfolgenden Signalkaskade (modifiziert nach Clarke et al. [16])

VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor.

Ramucirumab bindet spezifisch an VEGFR-2 und blockiert *in vitro* die Bindung der VEGF-Liganden mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von 0.8 nM [17]. Daher wird lediglich die sehr geringe Konzentration von 0.8 nM Ramucirumab benötigt, um die Interaktionen zwischen VEGF-Liganden und VEGFR-2 um die Hälfte zu reduzieren; bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen werden diese Konzentrationen jedoch bei weitem übertroffen [18].

VEGFR-2 ist für den Großteil der nachgelagerten Effekte der VEGF-Liganden in der Angiogenese verantwortlich. So haben Untersuchungen an genetisch modifizierten Mäusen mit fehlendem VEGFR-2 gezeigt, dass VEGFR-2 für angiogene Prozesse unerlässlich ist [5].

Weiterhin haben sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Experimente gezeigt, dass die Stimulation von VEGFR-2 alleine zu einer Aktivierung von Endothelzellen führte; diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass VEGFR-2 selbst die Angiogenese effektiv induzieren kann [5]. Auch konnte nachgewiesen werden, dass Ramucirumab die VEGF-stimulierte Proliferation von humanen Endothelzellen wirksam verhindert [19].

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

Auf dem deutschen Markt sind verschiedene Substanzen zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen. Hierbei wird zwischen einer Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und einer Zweit- und Drittlinienbehandlung unterschieden [20].

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms empfiehlt als Erstlinien-Therapie eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin, oder eine Kombinationstherapie aus einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan [20]. Zu den Fluoropyrimidinen gehören 5-Fluorouracil (5-FU), sowie die 5-FU Prodrugs Capecitabin und Tegafur-Uracil [20-22]. Der Biomodulator Folinsäure (FS) erhöht die Wirksamkeit von 5-FU [23]. Die Kombinationstherapie von 5-FU mit FS und Oxaliplatin wird als FOLFOX-Regime bezeichnet, welches in verschiedenen Dosierungen etabliert ist; die Kombination von 5-FU mit FS und Irinotecan wird als FOLFIRI-Regime bezeichnet. Als Zusatz kann ein monoklonaler Antikörper, auch als „zielgerichteter Wirkstoff“ bezeichnet, gegeben werden [20]. In Deutschland zugelassen sind für die Erstlinie folgende monoklonale Antikörper: Bevacizumab unabhängig vom RAS-Mutationsstatus, sowie Cetuximab und Panitumumab bei Patienten mit nichtmutiertem RAS-Gen [24-26]. Das RAS-Gen spielt eine essentielle Rolle in der Signaltransduktion, und eine Mutation dieses Gens ist in der Entstehung verschiedener Krebserkrankungen, so auch dem Kolorektalkarzinom, impliziert. Studien haben gezeigt, dass Cetuximab und Panitumumab bei Vorliegen eines mutierten RAS-Gens nicht wirksam sind [20]. Teilweise besteht eine Zulassung der monoklonalen Antikörpers zusammen mit einer spezifizierten Chemotherapiekombination.

Die Wahl der Zweitlinientherapie hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, unter anderem von der vorangegangenen Therapie. Auch in der Zweitlinientherapie besteht die Möglichkeit, die Gabe der Chemotherapeutika durch die Gabe einer der o. g. monoklonalen Antikörper oder des in dieser Therapielinie auch zugelassenen Aflibercepts [27] zu unterstützen. Nach Versagen einer FOLFOX-, bzw. einer FOLFIRI-Therapie, kann auf die jeweils andere Kombination und bei Einsatz eines monoklonalen Antikörpers in der Erstlinien-Therapie ggf. auch der monoklonale Antikörper gewechselt werden. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit besteht zudem die Möglichkeit, die laufende Chemotherapie beizubehalten und nur den monoklonalen Antikörper zu wechseln, oder diesen beizubehalten und nur die Kombinationschemotherapie zu wechseln [20].

Nach Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie können die Wirkstoffe Regorafenib und Mitomycin verabreicht werden [28-29].

Klassische Chemotherapeutika

Die klassischen, etablierten Chemotherapeutika wirken unspezifisch, d. h. sie zielen meistens auf eine Inhibierung der Zellteilung ab. Ihre Wirksamkeit entfalten sie durch die, im Vergleich zum Großteil gesunder Zellen, erhöhte Zellteilungsrate und teilweise größere Anfälligkeit der Tumorzellen. Dadurch verlangsamen sie das Wachstum von Tumorzellen, oder töten diese sogar ab [30].

Das am häufigsten bei Kolorektalkarzinom eingesetzte Krebsmedikament ist 5-FU. 5-FU wird seit den 50er Jahren zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms verwendet. 5-FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Es sind drei Wirkmechanismen von 5-FU bekannt: Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase [TS] durch FdUMP); Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP); sowie DNS-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (FdUTP, phosphoryliertes FdUMP) in die DNS. Die Hemmeffekte zeigen sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang 5-FU aufnehmen können [20-21].

Die Kombination von 5-FU mit dem Biomodulator FS erhöht signifikant die Remissionsrate und die mediane Überlebenszeit. Folsäure verstärkt die Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch 5-FU durch die Erhöhung des intrazellulären Folat-Pools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht [20,23].

Capecitabin wurde im Frühjahr 2001 in Deutschland zugelassen. Bei Capecitabin handelt es sich um eine orale 5-FU-Prodrug, folglich hat es die gleiche Wirkweise wie 5-FU. Es wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert. Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, die Thymidin-Phosphorylase, kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration [22].

Oxaliplatin wird in Deutschland seit 1999 zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms meist in Kombination mit 5-FU/FS eingesetzt. Oxaliplatin gehört zur Klasse der Platinderivate. Der Wirkmechanismus von Oxaliplatin ist noch nicht restlos aufgeklärt. Aus Studien geht jedoch hervor, dass Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit der DNS interagieren und Intra- und Interstrang-Quervernetzungen bilden. Diese bewirken einen Abbruch der DNS-Synthese, was zu zytotoxischen und antitumoralen Wirkungen führt [31].

Irinotecan wird in Deutschland seit 1998 verwendet. Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms kommt es meist in Kombination mit 5-FU/FS zum Einsatz. Irinotecan wirkt als spezifischer Inhibitor der DNS-Topoisomerase I. Die Hemmung der DNS-Topoisomerase I durch Irinotecan verursacht Einzelstrangläsionen der DNS, die die Replikationsgabel blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind [32].

Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Es kann bei unterschiedlichen Tumorentitäten eingesetzt werden, so auch beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom. Mitomycin wirkt zytostatisch. Nach Reduktion des vorliegenden Chinons zu einem Hydrochinon wird die Methoxygruppe abgespalten, der Aziridinring geöffnet und die Urethanseitenkette abgespalten. Dabei entsteht ein bifunktionelles Alkylans, das in der Lage ist, die komplementären DNS-Stränge quer zu vernetzen. Eine weitere alkylierende Gruppe kann an der Aminogruppe des Hydrochinonringes entstehen [29].

Zielgerichtete Therapien

Die neuere Gruppe der biologischen zielgerichteten Wirkstoffe beeinflusst molekulare Schlüsselprozesse, die bei einer Krebserkrankung gestört sind. Anders als bei einer Chemotherapie richten sich diese Wirkstoffe gegen spezifische Angriffspunkte, die bevorzugt oder vermehrt in Tumorzellen vorkommen. Aufgrund dieser erhöhten Spezifität werden diese Substanzen als zielgerichtete Therapien bezeichnet. Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen sind in Hinblick auf typische Nebenwirkungen einer Chemotherapie geringer als bei Zytostatika, jedoch treten unter den zielgerichteten Wirkstoffen andere Nebenwirkungen, wie Hautexantheme bei gegen den EGFR (Epidermal growth factor receptor)-gerichteten Therapien oder arterielle Hypertonie bei antiangiogen Substanzen, häufiger als unter klassischen Chemotherapeutika auf [30].

Die zielgerichteten Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Wirkstoffe, die die Angiogenese hemmen - wie Ramucirumab - und Wirkstoffe, die das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen blockieren.

Zur Wirkstoffgruppe der Angiogenesehemmer gehören neben Ramucirumab auch Bevacizumab und Aflibercept.

Bevacizumab ist seit Anfang 2005 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich direkt gegen den Liganden VEGF-A richtet und dadurch dessen Bindung an VEGFR-1 und VEGFR-2 verhindert, so dass die von der Bindung abhängigen Effekte verhindert werden [24].

Aflibercept ist Anfang 2013 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen worden. Bei Aflibercept handelt es sich um eine „VEGF-Trap“, ein Fusionsprotein, das aus VEGF-bindenden Teilen aus den extrazellulären Domänen der human VEGF-Rezeptoren 1 und 2 besteht, fusioniert mit dem Fc-Teil des humanen IgG1. Aflibercept agiert als löslicher Rezeptor, der an VEGF-A, VEGF-B und PlGF bindet, und damit deren Interaktion und Aktivierung ihrer Rezeptoren verhindert [27,33].

Im Gegensatz zu den ligandenbindenden Angiogenesehemmern Bevacizumab und Aflibercept bindet und blockiert Ramucirumab direkt die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2, der für den Großteil der angiogenen Signale verantwortlich ist [5].

Zu den Wirkstoffen, die das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen blockieren, gehören die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab. Der EGF-Rezeptor, der bei der Mehrzahl der Darmkrebspatienten in erhöhtem Maß auf der Oberfläche exprimiert wird, ist die Bindungsstelle für den beim Kolorektalkarzinom wichtigen Epidermalen Wachstumsfaktor EGF (epidermal growth factor). EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt. Eine Blockade der Interaktion zwischen EGF-Ligand und EGF-Rezeptor blockiert die Transduktion des Wachstumssignals. Eine wichtige Einschränkung bei der Therapie mit EGFR-Antagonisten ist der Mutationsstatus der im Signalweg nachgeschalteten RAS- und RAF-Gene (KRAS, NRAS, BRAF) bei Darmkrebspatienten: die Substanzen wirken nur bei Patienten, die die Wildtyp-Formen dieser Gene exprimieren [20].

Seit Mitte 2004 ist der monoklonale Antikörper Cetuximab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1 Antikörper, der spezifisch gegen EGFR gerichtet ist. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. Weiterhin kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-vermittelte zelluläre Toxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) vermitteln [25].

Panitumumab ist seit Dezember 2007 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen. Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG2, der spezifisch an EGFR bindet. Die Wirkung von Panitumumab ist analog der Wirkung von Cetuximab [26].

Regorafenib ist seit 2013 in der EU zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die zuvor mit den verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese nicht geeignet waren, zugelassen. Bei Regorafenib handelt es sich um einen Inhibitor verschiedener Tyrosinkinase, die an der Tumorangio-genese (VEGFR-1, -2, -3, Tie2), der Onkogenese (Kit, Ret, Raf-1, B-Raf, B-Raf^{V600E}) und der Tumor-Mikroumgebung (PDGFR, FGFR) beteiligt sind [28].

Ramucirumab ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach Progress unter einer Kombinationstherapie aus FOLFOX und Bevacizumab zugelassen. Im Gegensatz zu den unspezifisch wirkenden Zytostatika ist Ramucirumab ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [19,34]. Sowohl Ramucirumab als auch der „proof-of-concept“ Ratte anti-Maus monoklonale Antikörper DC101 sind potente Hemmer der VEGFR-2 Aktivierung und der anschließenden Signalkaskade, die in Endothelzellmigration und –proliferation, sowie verstärkter vaskulärer Permeabilität resultiert [19,35-37].

So haben präklinische „proof-of-concept“-Studien gezeigt, dass DC101 das Wachstum der kolorektalen Karzinomzelllinie HT-29 hemmt, die sowohl gegenüber mAB S12 – ein Antikörper gegen zirkulierendes VEGF-A als ein murines Äquivalent zu Bevacizumab – als auch Oxaliplatin resistent ist. Die Hemmung wurde unter Behandlung mit DC101 in Kombination mit IFL (eine Behandlung wie FOLFIRI, bei der 5-FU durch Bolusinjektion statt Infusion verabreicht wird) beobachtet, während sie unter einer Kombination aus dem mAB S12 und Oxaliplatin, einer Fortführung von S12 unter IFL, oder einer Placebokontrolle aus Kochsalzlösung nicht auftrat [38]. Diese Resultate unterstützen die Annahme, dass die Blockade von VEGFR-2 das Tumorwachstum in einer kolorektalen Karzinomzelllinie stoppen kann, die resistent gegenüber einer vorherigen antiangiogenen Therapie ist.

Die Expression des VEGFR-2 ist im Gegensatz zu VEGFR-1 weitgehend auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Bei Gabe des selektiv nur VEGF-A bindenden Bevacizumab ist die Bindung von VEGF-C und VEGF-D an VEGFR-2 trotz der Anwesenheit von Bevacizumab möglich. Damit kann weiterhin eine Aktivierung von VEGFR-2 erfolgen. Hierdurch könnte die Wirksamkeit einer rein VEGF-Liganden gerichteten Therapie wie durch Bevacizumab oder Aflibercept beeinträchtigt sein [16,39]. Während Bevacizumab an den Liganden VEGF-A bindet, könnte die spezifische Blockade der extrazellulären Domäne des VEGFR-2 durch Ramucirumab in der nachfolgenden Angiogenese-Kaskade einen erfolgversprechenderen Weg mit einem geringeren Risiko von Resistenzentwicklungen gegen die antiangiogene Therapie darstellen [40].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Cyramza [®] ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRR) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	nein	25. Januar 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der aktuellen Fachinformation (Stand: Januar 2016) von Cyramza[®] entnommen [41].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	19. Dezember 2014
Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). ¹	19. Dezember 2014
Cyramza® ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	25. Januar 2016
<p>¹Abschnitt 5.1 der Cyramza® Fachinformation:</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u></p> <p><u>Magenkarzinom</u></p> <p><i>REGARD-Studie</i></p> <p>Die REGARD-Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer Platin- oder Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS - Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von $\leq 1,5$ mg/dl und Werte von AST und ALT ≤ 3 -facher oberer Normalwert (ULN) oder ≤ 5 -facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.

Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n = 238) oder Placebo (n = 117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate (≥ 10 % versus < 10 %), geographischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.

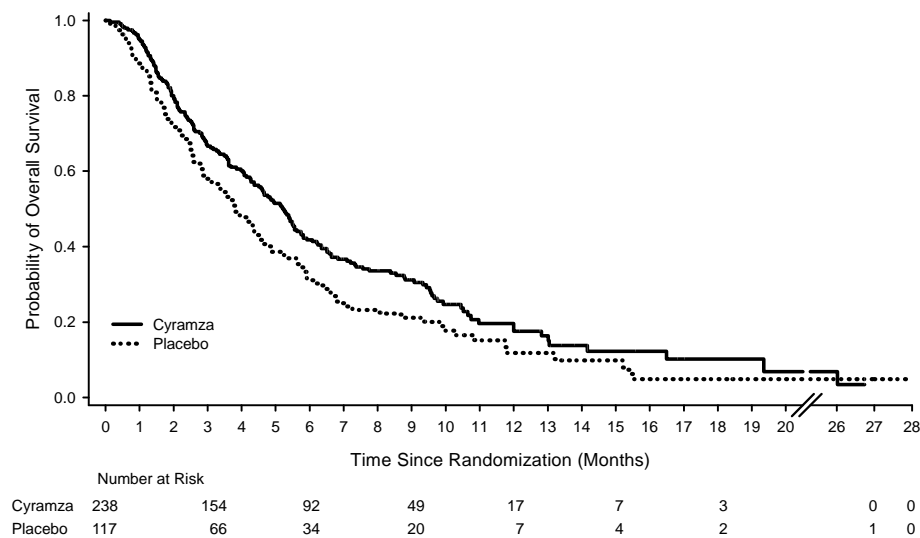
Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72 % der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11 % der Cyramza-Patienten und 6 % der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95 % CI: 0,603 bis 0,998; p = 0,0473). Dies entspricht einem um 22 % verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR = 0,483, 95 % CI = 0,376-0,620, p < 0,0001). Dies entspricht einem um 52 % reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 11 gezeigt.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-treat (ITT)-Population

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8;4,7)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0473	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	p < 0,0001	
Rate des PFS über 12 Wochen % (95 % KI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

PFS = progressionsfreies Überleben

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza versus Placebo in der REGARD-Studie

Basierend auf begrenzten Daten der REGARD-Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW-Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (post hoc und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW-Studie (n = 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Immunogenität

Patienten aus zwei Phase 3-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2 %) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5 %) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antikörper (anti-drug antibody), ALT: Aspartat-Aminotransferase, AST: Alanin-Aminotransferase, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ: gastroösophagealer Übergang (gastro-esophageal junction), HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben (overall survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival), ULN: oberer Normalwert (upper limit of normal), VEGF Rezeptor-2: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 sind der aktuellen Fachinformation (Stand: Januar 2016) von Cyramza[®] entnommen [41].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen dem Clinical Overview (Modul 2.5 des Common Technical Document [CTD]), dem klinischen Studienbericht, den entsprechenden Fachinformationen, sowie der zitierten Sekundärliteratur.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken der Lilly Deutschland GmbH.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000;407(6801):249-257.
2. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American journal of physiology Cell physiology*. 2002;282(5):C947-970.
3. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(6):401-410.
4. Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. *Current cancer drug targets*. 2012;12(1):23-43.
5. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(5):1011-1027.
6. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature cell biology*. 2000;2(10):737-744.
7. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular signalling*. 2007;19(10):2003-2012.
8. Aprile G, Rijavec E, Fontanella C, Rihawi K, Grossi F. Ramucirumab: preclinical research and clinical development. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:1997-2006.
9. Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Current opinion in investigational drugs*. 2009;10(6):597-605.

10. Ishigami SI, Arii S, Furutani M, Niwano M, Harada T, Mizumoto M, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *British journal of cancer*. 1998;78(10):1379-1384.
11. George ML, Tutton MG, Janssen F, Arnaout A, Abulafi AM, Eccles SA, et al. VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia*. 2001;3(5):420-427.
12. Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *European journal of cancer*. 2000;36(6):748-753.
13. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *British journal of cancer*. 2006;94(12):1823-1832.
14. Liang JF, Wang HK, Xiao H, Li N, Cheng CX, Zhao YZ, et al. Relationship and prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2010;29:71.
15. Smith NR, Baker D, James NH, Ratcliffe K, Jenkins M, Ashton SE, et al. Vascular endothelial growth factor receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 are localized primarily to the vasculature in human primary solid cancers. *Clinical cancer research*. 2010;16(14):3548-3561.
16. Clarke JM, Hurwitz HI. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013;13(8):1187-1196.
17. Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, et al. Tailoring in Vitro Selection for a Picomolar Affinity Human Antibody Directed against Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 for Enhanced Neutralizing Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(44):43496-43507.
18. Youssoufian H, Hicklin DJ, Rowinsky EK. Review: Monoclonal Antibodies to the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(18):5544s-5548s.
19. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;345(1):438-445.
20. AWMF. S3 Leitlinie Kolorektalkarzinom Version 1.1 - August 2014 2014. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf.
21. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation 5-Fluorouracil HEXAL[®] 50 mg/ml. Zulassungsnummer: 84261.00.00. Stand Februar 2014.
22. Roche Registration Limited. Fachinformation Xeloda[®] 150 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer: EU/1/00/163/001. Stand September 2015.
23. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation Calciumfolinat 100 mg HEXAL[®]. Zulassungsnummer: 37124.02.00. Stand Februar 2014.
24. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/04/300/001. Stand Oktober 2015.
25. Merck KGaA. Fachinformation Erbitux[®] 5 mg/ml Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/04/281/003. Stand Juni 2014.
26. Amgen Europe B.V. Fachinformation Vectibix[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/07/423/001. Stand März 2015.
27. sanofi-aventis groupe. Fachinformation ZALTRAP[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/12/814/001. Stand November 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer: EU/1/13/858/001. Stand Oktober 2015.
29. TEVA GmbH. Fachinformation Mitomycin Teva® 1 mg/ml. Zulassungsnummer: 58461.00.00. Stand Mai 2014.
30. dkfz - Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst. Darmkrebs 2015. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/index.php>.
31. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation Oxaliplatin HEXAL® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: 80373.00.00. Stand Februar 2014.
32. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation Irinotecan HEXAL® 20 mg/ml. Zulassungsnummer: 75693.00.00. Stand Oktober 2013.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afibercept (Zaltrap®). Modul 3 A. Metastasiertes Kolorektalkarzinom 2013. Aufgerufen am: 11.12.2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-233/2013-03-01_Modul3_Afibercept.pdf.
34. Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, et al. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia*. 2003;17(3):604-611.
35. Rockwell P, Neufeld G, Glassman A, Caron D, Goldstein N. In vitro neutralization of vascular endothelial growth factor activation of Flk-1 by a monoclonal antibody. *Molecular and Cellular Differentiation*. 1995;3(1):91-109.
36. Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res*. 1999;59(20):5209-5218.
37. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2. *Current Oncology Reports*. 2011;13(2):97-102.
38. Surguladze D, Malaby J, Prewett M, Duignan I, Rutstein M, Yao YM, et al. 34 Efficacy of VEGFR2 Targeted mAb Therapy in Preclinical Colorectal Cancer Model Resistant to Anti-VEGF mAb Therapy. *European journal of cancer*. 2012;48, Supplement 6(0):13.
39. Poole RM, Vaidya A. Ramucirumab: First Global Approval. *Drugs*. 2014;74(9):1047-1058.
40. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *Future Oncology*. 2013;9(6):789-795.
41. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.