Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3A

Kombinationstherapie mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin

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

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Γabellenv	erzeichnis	2
Abbildung	gsverzeichnis	4
Abkürzun	gsverzeichnis	5
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
3.2 Ar	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	
	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	
	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	50
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
3.2.7		
	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	59
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	- 1
2.2.2	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige	
2.2.4	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8		
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.1 3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	
3.4.2	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	
J. 4 .J	des Arzneimittelsdes	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.4	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	106

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des KRK nach ICD-10-GM 2015 [2]
Tabelle 3-2 Anzahl der Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt nach Erkrankungsort (modifiziert nach 6)
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation UICC 2010 (7. Auflage) [5]
Tabelle 3-4: UICC Klassifikation (7. Auflage) des Kolorektalkarzinoms [5]
Tabelle 3-5: Beobachtete 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolorektalkarzinom in den UICC Stadien I – IV [22-25]
Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolorektalkarzinom klassifiziert nach ENCR (modifiziert nach 6)
Tabelle 3-7: Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Kolorektalkarzinom [eigene Darstellung nach [12]
Tabelle 3-8: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland, ICD-10 C18-21 [16,27,37]
Tabelle 3-9: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Datenbasis 2010 [16]
Tabelle 3-10: Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Datenbasis 2010 [16]
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20) an Patienten mit Darmkrebs (C18-C21) [eigene Darstellung nach [38]
Tabelle 3-12: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses, getrennt berichtet für Männer und Frauen
Tabelle 3-13: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses, gemeinsam berichtet für Männer und Frauen
Tabelle 3-14: Übersicht über die Unter- und Obergrenze bei Männern und Frauen des Anteils an UICC-Stadium IV bei der Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses [45-46,49]
Tabelle 3-15: Ergebnis der Literaturrecherche bezüglich des Anteils der Patienten in UICC-Stadien I-III, die im Laufe ihrer Erkrankung metachronen Metastasen entwickeln 37
Tabelle 3-16: Übersicht über den Anteil und die Anzahl an Kolorektalkarzinom-/Darmkrebspatienten, die im Laufe ihrer Erkrankung metachrone Metastasen entwickeln 40
Tabelle 3-17: Verlaufsstatus nach palliativ 1 st -line Behandlung mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab [35]
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation
Tabelle 3-19: Überblick über die Berechnung der GKV-Zielpopulation für Ramucirumab 47
Tabelle 3-20: Epidemiologische Maßzahlen und Prognose für 2014 für Deutschland (ICD-10 C18-C21) [16]

Tabelle 3-21: Geschätzte Zahl an Neuerkrankungen und Todesfällen für Darmkrebs für die Jahre 2015 und 2020, basierend auf Daten aus 2012 [61]	. 49
Tabelle 3-22: Bevölkerungsvorausberechnung bei Verwendung des Modells "Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung (G1-L1-W1)" [63]	. 49
Tabelle 3-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	. 51
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	. 52
Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 60
Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 61
Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 62
Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 64
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 65
Tabelle 3-30: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Ramucirumab	. 66
Tabelle 3-31: Berechnung der Therapiekosten im Median und standardisiert auf ein Jahr	. 67
Tabelle 3-32: Kosten der Medikamente pro Milligramm und pro Zyklus	. 68
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 69
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	
Tabelle 3-35: 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)	
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	. 83
Tabelle 3-37: Kriterien, die vor jeder FOLFIRI-Gabe erfüllt sein müssen	. 87
Tabelle 3-38: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie	. 89
Tabelle 3-39: FOLFIRI Dosisreduktionen	. 89
Tabelle 3-40: Dosismodifikationen von FOLFIRI-Komponenten bezüglich des jeweiligen unerwünschten Ereignisses (AE)	. 90
Tabelle 3-41: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAISE-Studie zum Kolorektalkarzinom	. 98
Tabelle 3-42: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP 1	105

Abbildungsverzeichnis

30	ene
Abbildung 3-1: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten Kolorektalkarzinoms laut aktueller ESMO-Guideline (European Society for Medical Oncology) (modifiziert nach 34)	. 26
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)	. 27
Abbildung 3-3: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht (jeweils nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 1999-2010 je 100.000 [Europastandard]) [16]	. 30
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18-21, Deutschland 2009-2010 [16]	. 30
Abbildung 3-5: Flussdiagramm – Patienten in der Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom [35]	. 44
Abbildung 3-6: Übersicht über die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Kolonkarzinoms (a), Rektumkarzinoms (b) und Kolorektalkarzinoms (c) der vergangenen Jahre [23-25]	. 50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Adenomatous Polyposis Coli
AST	Aspartat-Aminotransferase
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cm	Centimeter
CSR	Clinical Study Report
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
DDD	Defined Daily Dose
DE	Ländercode der Bundesrepublik Deutschland
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ENCR	European Network of Cancer Registries
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FI	Ländercode der Republik Finnland
FL	Fluoropyrimidin

FOLFIRI	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
FR	Ländercode der Französischen Republik
G	Grading
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Hereditäres nicht- Polyposis-assoziiertes Kolorektalkarzinom)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFL	Injektionsflasche
ILO	Infusionslösung
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	keine Angabe
(K)RAS	(Kirsten) Rat Sarcoma
KRK	Kolorektalkarzinom
M	1. männlich; 2. Meter
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Stichprobengröße
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NL	Ländercode der Niederlande

NNB	nicht näher bezeichnet
o.A.	ohne Angabe
o.n.A.	ohne nähere Angabe
Oxali	Oxaliplatin
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
R	Residualtumorstatus
RKI	Robert-Koch-Institut
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR-2	VEGF-Rezeptor-Typ-2
W	weiblich
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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.

Der Wirkstoff Ramucirumab ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin [1].

Im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), das am 05. Januar 2015 beantragt wurde und am 26. Februar 2015 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) in Berlin stattfand, wurde vom G-BA die Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [2].

Die Lilly Deutschland GmbH stimmt dem Beschluss des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch wurde gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 05. Januar 2015 beantragt und hat am 26. Februar 2015 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Vorgangsnummer: 2015-B-001) [2].

Die Geschäftsstelle des G-BA vertritt für das vorliegende Anwendungsgebiet die Auffassung, "dass sich die Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom im UICC (Union internationale contre le cancer) Krankheitsstadium III bis IV befinden, ohne Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung, und dass eine Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan angezeigt ist und die Patienten in der Erstlinie FOLFIRI noch nicht erhalten haben. Die Prognose der Patienten in diesem Krankheitsstadium ist schlecht. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ." [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Ramucirumab entstammen der Fachinformation, die allgemeine Informationen zum Arzneimittel enthält [1].

Alle Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2015-B-001) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 26. Februar 2015 in Berlin entnommen [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. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-001. Berlin. 2015.

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.

Begriffsbestimmung

Der Begriff "Kolorektalkarzinom" umfasst bösartige Tumorerkrankungen des Kolons und des Rektums. Kolorektalkarzinome (KRK) sind die häufigsten bösartigen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und stellen mit ca. 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr den zweithäufigsten malignen Tumor in Deutschland dar [1].

Unter dem Begriff KRK werden Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen zusammengefasst und entsprechend der "Internationalen statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - Version 10" (ICD-10 [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Version 10]) [2-3] wie folgt klassifiziert - die Kodierung ergibt sich aus der Lokalisation des Tumors (siehe Tabelle 3-1):

C18: Bösartige Neubildungen des Kolons;

C19: Bösartige Neubildungen am Rektosigmoid, Übergang;

C20: Bösartige Neubildungen des Rektums.

Beim Kolonkarzinom werden die Karzinome nach der Region Zäkum (C18.0), Appendix (C18.1), Colon ascendens (C18.2), Flexura hepatica (C18.3), Colon transversum (C18.4), Flexura lienalis (C18.5), Colon descendens (C18.6) und Colon sigmoideum (C18.7) im ICD-10 noch weiter unterschieden [2].

Tabelle 3-1: Klassifikation des KRK nach ICD-10-GM 2015 [2]

Klassifikation na	nch ICD-10
C18	Bösartige Neubildungen des Kolons
C18.0	Zäkum Ileozäkalklappe [Bauhin]
C18.1	Appendix vermiformis
C18.2	Colon ascendens
C18.3	Flexura coli dextra [hepatica]
C18.4	Colon transversum
C18.5	Flexura coli sinistra [lienalis]
C18.6	Colon descendens
C18.7	Colon sigmoideum Sigma (Flexur) Exkl.: Rektosigmoid, Übergang (C19)
C18.8	Colon, mehrere Teilbereiche überlappend
C18.9	Colon, nicht näher bezeichnet Dickdarm o.n.A.
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang Inkl.: Kolon mit Rektum Übergang vom Rektum zum Colon sigmoideum
C20	Bösartige Neubildung des Rektums Inkl.: <i>Ampulla recti</i>
C21	Bösartige Neubildungen des Anus und des Analkanals
C21.0	Anus, nicht näher bezeichnet Exkl.: Anus: Haut (C43.5, C44.5) Rand (-Gebiet) (C43.5, C44.5) Perianalhaut (C43.5, C44.5)
C21.1	Analkanal Sphincter ani
C21.2	Kloakenregion
C21.8	Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend Anorektaler Übergang Anorektum Bösartige Neubildungen des Rektums, des Anus und des Analkanals, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C20 – C21.2 klassifiziert werden kann
o.n.A. = ohne näh	ere Angabe

Während sich etwa 36,6% der malignen Neoplasien im Rektum und Rektosigmoid befinden, verteilen sich die übrigen 63,4% auf die unterschiedlichen Abschnitte des Kolons (siehe Tabelle 3-2). Mehrfachkarzinome treten bei 2-3% der Patienten auf [4]. Per Definition liegt

ein Rektumkarzinom vor, wenn der makroskopisch erkennbare aborale Tumorrand bei starrer Rektosigmoidoskopie 16 cm oder weniger von der *Linea anocutanea* entfernt ist [5].

Tabelle 3-2 Anzahl der Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt nach Erkrankungsort (modifiziert nach 6)

Tumorlokalisation	n	%				
C18.1 Appendix	1.103	0,67%				
C18.0 Zäkum	14.604	8,85%				
C18.2 Colon ascendens	16.087	9,75%				
C18.3 Flexura hepatica	5.043	3,06%				
C18.4 Colon transversum	7.880	4,78%				
Rechtes Kolon	43.614	26,43%				
C18.5 Flexura lienalis	3.630	2,20%				
C18.6 Colon descendens	5.135	3,11%				
C18.7 Colon sigmoideum	38.331	23,23%				
Linkes Kolon	47.096	28,54%				
C18.8 Überschneidend, Kolon	1.817	1,10%				
C18.9 Colon, NNB	10.985	6,66%				
Kolon, gesamt	104.615	63,40%				
C19 Rektosigmoid	7.252	4,40%				
C20 Rektum	53.129	32,20%				
Rektum und Rektosigmoid	60.381	36,60%				
Gesamt	164.996	100,00%				
NNB = Nicht näher bezeichnet						

Häufig werden in der epidemiologischen Berichterstattung die Kennzahlen bösartiger Neuerkrankungen des Anus und des Analkanals (ICD-10: C21) gemeinsam mit denen der Kolorektalkarzinome berichtet (ICD-10: C18-20). Eine Unterteilung in einzelne Lokalisationen findet in der Regel nicht statt. Da sich Analkarzinome (ICD-10: C21) jedoch pathogenetisch und prognostisch deutlich unterscheiden und zudem klinisch unterschiedlich behandelt werden, werden diese Tumoren hier nicht dargestellt.

Ätiologie

Die genauen Ursachen des Kolorektalkarzinoms sind unbekannt, jedoch werden mehrere Risikofaktoren mit der Entstehung eines Kolorektalkarzinoms in Verbindung gebracht. Auf der einen Seite stehen Risikofaktoren, die außerhalb der Kontrolle des Individuums liegen, wie das Alter und eine genetische Prädisposition [7-9]. Auf der anderen Seite kann eine beträchtliche Anzahl von Umwelt- und Lebensstilfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von kolorektalen Tumoren spielen [7-8,10-11].

Für die sogenannten sporadischen Karzinome, welche mit ca. 80-85% den Großteil der Kolorektalkarzinome ausmachen, werden Umwelt- und Lebensstilfaktoren verantwortlich gemacht [1,8,12-13]. Zu den exogenen Risikofaktoren gehören ernährungsbedingte Faktoren, wie eine ballaststoffarme, cholesterin- und fettreiche Ernährung, ein hoher Anteil von rotem (eisenhaltigen) Fleisch bzw. Wurstwaren, ein geringer Anteil an Obst und Gemüse, sowie regelmäßiger Alkohol- und Tabakkonsum [10,14-16]. Weiterhin korrelieren Übergewicht und Bewegungsmangel positiv mit der Inzidenz des KRK [8,11,15-16]. Von diesen Risikofaktoren wirken sich am stärksten Tabakkonsum und Übergewicht aus, gefolgt von Bewegungsmangel und einer ballaststoffarmen Ernährung [13,16-17].

Für etwa 5% der kolorektalen Tumoren ist eine genetische Ursache gesichert, für weitere 15-20% werden familiäre Faktoren verantwortlich gemacht, die sowohl durch genetische Veränderungen als auch durch zusätzliche schädigende Umwelteinflüsse ausgelöst werden können [1,8-9,15]. Zu den bisher bekannten genetischen Risikofaktoren zählen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die für etwa 1% aller KRK verantwortlich ist, das Lynch-Syndrom (HNPCC), welches ca. 5% der KRK zu Grund liegt, sowie die hamartomatösen Polyposis-Syndrome (Peutz-Jeghers, familiäres juveniles Polyposis-Syndrom) [8-9,13,18-19]. Bei diesen seltenen, erblichen Erkrankungen besteht bereits in jungen Jahren ein sehr hohes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Neben einer genetischen Prädisposition gehört ein fortschreitendes Alter, eine positive Familienanamnese, sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (bspw. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) zu den endogenen Risikofaktoren [8,13,15-16,18].

Symptomatik

Oft verläuft das KRK eine lange Zeit asymptomatisch und verursacht erst spät Beschwerden [13,17,19]. Blutet der Tumor in größerem Maße, oder engt er das Darmlumen signifikant ein, was beides meist erst nach einer relativ längeren Tumorentwicklung auftritt, kommt es häufig zu den ersten Symptomen [7,14].

Die Symptome des KRK sind sehr unspezifisch und variabel, und können von der Lokalisation und der Größe des Tumors abhängen. Zu den typischen Symptomen gehören das Auftreten von (okkultem) Blut und/oder Schleim im Stuhl, Darmkrämpfe, Durchfälle, Verstopfung, sowie Flatulenz. Ferner können tastbare Verhärtungen im Bauchraum und/oder vergrößerte Lymphknoten auftreten. Im Verlauf der Erkrankung kann es, bedingt durch einen Blutverlust, zu einer Anämie, sowie, teilweise hierdurch bedingt, zu Müdigkeit, Leistungsabfall und allgemeiner Schwäche kommen. In Folge des KRK kann es weiterhin zu einem Gewichtsverlust bis hin zu Auszehrung kommen [1,7-8,14,17-19].

Der Darmverschluss durch den Tumor und dessen Durchbruch durch die Darmwand (Perforation) mit einer Bauchfellentzündung (Peritonitis) gehören zu den schwerwiegendsten lokalen Komplikationen eines KRK, die mitunter tödlich verlaufen können [7-8,14,19]. Auch wenn diese Komplikationen Zeichen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind, können sie dennoch die ersten wahrgenommenen Symptome eines KRK sein [14]. Weitere relevante und häufiger auftretende Komplikationen sind das Auftreten von Fisteln, der Einbruch in

Nachbarorgane, Leberversagen in Folge von Lebermetastasen, sowie die Kompression angrenzender Organe [14].

Verlauf der Erkrankung

Pathogenese

In der Regel entwickelt sich das Kolorektalkarzinom aus gutartigen Vorläufern, sogenannten adenomatösen Polypen oder Adenomen [1,18-19]. Bei Adenomen handelt es sich meist um pilzförmige Vorwölbungen der Darmschleimhaut, die in das Darmlumen hineinwachsen. Es stellt eine Proliferation des Mukosa-Epithels mit geringerer Differenzierung gegenüber normalen Mukosazellen und einer Strukturveränderung der Drüsen dar [18]. Der weitaus größte Teil des KRK (80-90%) entsteht dadurch, dass diese Adenome entarten [1,18]. Über einen längeren Zeitraum von ca. 8-15 Jahren häufen sich schrittweise genetische Veränderungen an, was sowohl zur Aktivierung von Onkogenen (z. B. (K)RAS-Mutationen), als auch zur Inaktivierung von Tumorsupressorgenen (z. B. Mutationen und/oder Deletionen des APC-, p53, DCC-Gens) führt; dieser Prozess wird als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet [15,18]. Das Risiko der Entartung steigt mit Größe und Anzahl der Adenome, und ist abhängig vom histologischen Typ der Polypen; insbesondere beim Vorliegen villöser Adenome steigt das Entartungsrisiko [15,18-19].

Metastasierungswege

Häufig treten Metastasen des Kolorektalkarzinoms in anderen Organen auf, was das Mortalitätsrisiko stark erhöht [18,20]. Liegen Metastasen in anderen Organen vor, wird von einem mKRK gesprochen. Die Ausbreitung eines KRK erfolgt zum einen kontinuierlich entlang der Darmwand oder durch direkte Infiltration benachbarter Strukturen [1]. Bei viszeralen Peritoneums oder iatrogen durch eine Penetration des intraoperative Tumorverletzung kann eine intraperitoneale Ausbreitung stattfinden [1]. Werden Lymphgefäße penetriert, kann zum anderen eine fortschreitende (lymphogene) Ausbreitung innerhalb der Lymphknotenstationen ausgelöst werden [1,18]. Beim Kolonkarzinom liegt der Großteil der Lymphknotenmetastasen (74%) im Umkreis von 5 cm zum Primärtumor, nur 1% ist weiter als 10 cm entfernt. Beim Rektumkarzinom befinden sich 75% der befallenen Lymphknoten im Mesorektum, während 19% entlang der oberen Rektumsarterie anzutreffen sind [1]. Drittens können Metastasen in anderen Organen und Geweben auftreten, wenn das KRK durch eine venöse Infiltration direkten Anschluss an das Gefäßsystem findet. Eine Ausbreitung über den venösen Abfluss wird daher auch als hämatogene Ausbreitung bezeichnet. Lebermetastasen sind, bedingt durch die venösen Abflüsse, häufig bei Kolonkarzinomen und hochsitzenden Rektumkarzinomen zu finden. Seltener finden sich Lungen-, Knochen-, Haut- oder Hirnmetastasen, [1,18]. Eine direkte Ausbreitung in die Lunge, unter Aussparung der Leber, ist bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen auf Grund der anatomisch unterschiedlichen venösen Situation möglich [1,18].

Klassifikationsschemata und Stadieneinteilung

Das KRK wird nach dem TNM-System klassifiziert. Das TNM-System ist eine Tumorstadieneinteilung ("Staging") auf Basis der klinisch bestimmten anatomischen

Ausdehnung eines Tumors [5]. In internationaler Übereinkunft, welche insbesondere auf die Bemühungen der "Union Internationale Contre le Cancer / Union for International Cancer Control" (UICC) zurückgeht, wird die anatomische Ausbreitung einer Tumorerkrankung mittels dreier Kriterien bestimmt. Dazu gehören die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), die Anzahl und Lokalisation befallener regionärer Lymphknoten (N, von *Nodi lymphatici*), und das Auftreten und die Lokalisation von Fernmetastasen in anderen Organen (M). Die Einteilung der Tumorstadien ist standardisiert. Die genaue Definition der einzelnen Stadien ist in Tabelle 3-3 beschrieben.

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation UICC 2010 (7. Auflage) [5]

T – Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des KRK)							
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden						
Т0	Kein Anhalt für Primärtumor						
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria						
T1	Tumor infiltriert Submukosa						
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria						
Т3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe						
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum						
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum						
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen						
N – Regiona	ale Lymphknoten						
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden						
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen						
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten						
N1a	Metastase in 1 regionärem Lymphknoten						
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten						
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen / perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen						
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten						
N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten						
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten						
M – Fernme	etastasen						
M0	Keine Fernmetastasen						
M1	Fernmetastasen						
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)						
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum						

Weiterhin kann die auf Grund der klinischen Untersuchung erstellte TNM-Klassifikation durch eine post-operative histopathologische pTNM-Klassifikation ergänzt werden, was die Zuverlässigkeit der Befundsicherung erhöht [1,8,13]. Dazu gehört die Feststellung des histopathologischen Differenzierungsgrads ("Grading") des Tumors. Das Grading (G) unterteilt den Differenzierungsgrad in gut (G1), mäßig (G2), und schlecht differenziert (G3), sowie undifferenziert (G4). Je geringer der Tumor differenziert ist, desto größer ist sein malignes Potential bzw. die Aggressivität. Häufig wird dies mit der "Bösartigkeit" umschrieben. Auch Angaben hinsichtlich des post-operativen Residualtumorstatus können in die Tumorklassifizierung einfließen [1,8]. Der Residualtumorstatus (R) unterscheidet zwischen dem kompletten Fehlen (R0), sowie dem Vorliegen eines mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Residualtumors. Können Residualtumorstatus und/oder Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden, so spricht man von RX, respektive GX.

Das Staging nach UICC besitzt wesentliche prognostische Bedeutung und ist entscheidend für die Therapiewahl [1,8,21]. Das jeweilige Tumorstadium (0 – IV) wird aus der Kombination der T-, N- und M-Kategorie ermittelt; das Vorliegen von Metastasen (M1) führt immer zu einer Kategorisierung in das Stadium IV, unabhängig von der Größe des Primärtumors und der Anzahl der befallenen Lymphknoten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: UICC Klassifikation (7. Auflage) des Kolorektalkarzinoms [5]

UICC 2010		Т	N	M
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I	T1 / T2	N0	M0
Stadium	II	T3 / T4	N0	M0
	IIA	Т3	N0	M0
	IIB	T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
Stadium	III	jedes T	N1 / N2	M0
	IIIA	T1 / T2	N1	M0
		T1	N1	M0
	IIIB	T3 / T4	N1	M0
		T2 / T3	N2a	M0
		T1 / T2	N2b	M0
	IIIC	T4a	N2a	M0
		T3 / T4a	N2b	M0
		T4b	N1 / N2	M0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M1
	IVA	jedes T	jedes N	M1a
	IVB	jedes T	jedes N	M1b

Aus aktuellen Daten deutscher klinischer Krebsregister ist ersichtlich (siehe Tabelle 3-5), dass die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I ca. 80% beträgt, auf etwa 65% im Stadium II fällt, und im Bereich von 50% im Stadium III liegt. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV beträgt weniger als 10% [22-25].

Tabelle 3-5: Beobachtete 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolorektalkarzinom in den UICC Stadien I – IV [22-25]

	5-Jahres-Überlebensrate (Monate)											
	K	Kolonkarzinom			Rektumkarzinom			Kolorektalkarzinom				
UICC-Stadium	I	II	Ш	IV	I	II	Ш	IV	I	II	Ш	IV
Tumorzentrum Brandenburg ¹									76,6	64,9	53,7	7,7
Tumorzentrum München ²									80,9	67,2	53,8	9,7
Tumorzentrum Chemnitz ³	80,5	62,9	52,2	9,1	78,0	57,4	58,1	8,4				
Tumorzentrum Zwickau ⁴	77,9	65,9	49,7	10,2	76,2	54,9	57,4	9,1				

¹Diagnosejahre: 2003-2007 (n=7.233); ²Diagnosejahre: 1998-2012 (n=19.713); ³Diagnosejahre: 2004-2009 (n=3.811);

Die Daten der klinischen Krebsregister decken sich mit den Aussagen einer Publikation der "GEKID Cancer Survival Working Group". Die Analyse basiert auf Daten aus elf deutschen epidemiologischen Krebsregistern im Zeitraum 2002-2006 und umfasst 164.996 Patienten. In dieser Publikation wurden die Überlebenszeiten von Kolorektalkarzinom-Patienten, stratifiziert nach Krankheitsschwere, dargestellt. Die Krankheitsschwere wurde gemäß ENCR-Empfehlungen (European Network of Cancer Registries) festgelegt, welche die Stadien "lokal", "regional", sowie "fortgeschritten" umfasst [26]. "Fortgeschritten" basiert in dieser Klassifizierung auf dem Vorliegen von Fernmetastasen, ist also synonym mit UICC-Stadium IV. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Kolorektalkarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird hier mit 15,7% angegeben (siehe Tabelle 3-6).

⁴Diagnosejahre: 2004-2009 (n=3.069)

Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolorektalkarzinom klassifiziert nach ENCR (modifiziert nach 6)

		2002		2006		
Lokalisation	Stadium	Relatives Überleben (%)	Standardfehler	Relatives Überleben (%)	Standardfehler	
Alle	Lokal	87,9	0,6	90,6	0,5	
	Regional	62,5	0,9	67,6	0,8	
	Fortgeschritten	15,1	0,5	15,7	0,5	
	Gesamt	60,6	0,3	65,0	0,3	
Kolon	Lokal	89,1	0,9	92,5	0,6	
	Regional	65,0	1,1	69,3	1,0	
	Fortgeschritten	15,2	0,6	16,5	0,6	
	Gesamt	61,4	0,4	66,0	0,4	
Rektum und Rektosigmoid	Lokal	84,6	1,1	86,9	1,0	
	Regional	58,5	1,4	64,5	1,3	
	Fortgeschritten	15,7	0,9	14,3	0,9	
	Gesamt	59,0	0,6	63,1	0,5	

Charakterisierung der Zielpopulation

Das Kolorektalkarzinom ist eine Erkrankung, die in der Regel erst im höheren Alter auftritt. Über die Hälfte der Betroffenen erkrankt nach dem 70. Lebensjahr, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr. Im Jahr 2010 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 71 bzw. 75 Jahren bei Männern und Frauen [16]. Männer erkranken häufiger an einem Kolorektalkarzinom als Frauen. Das Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken, beträgt 7,0% bzw. 5,7% für Männer und Frauen [16]. Hinsichtlich des Verlaufs zeigen sich bei Männern und Frauen keine nennenswerten Unterschiede.

Cyramza[®] ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Gemäß der UICC-Klassifizierung handelt es sich um Patienten des Stadiums IV.

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.

Das Kolorektalkarzinom ist für etwa jede siebte Krebserkrankung in Deutschland verantwortlich [16]. Die Inzidenz der Neuerkrankungen ist in Deutschland im internationalen Vergleich relativ hoch [27].

Im Jahr 2010 erkrankten etwa 34.000 Männer und 29.000 Frauen an einem Kolorektalkarzinom, hinzukommen noch knapp 5.000 in situ Tumoren, zumeist prophylaktisch resezierte Adenome mit einer intraepithelialen Neoplasie. Das Kolorektalkarzinom ist in Deutschland bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung; das Lebenszeitrisiko für die Erkrankung beträgt mehr als 6% [16,28].

Darmkrebs gehört zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose: Fünf Jahre nach Diagnosestellung leben noch etwa die Hälfte aller Erkrankten. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Männern und Frauen um 65% (siehe auch Tabelle 3-6). Bedingt durch die hohe Inzidenz stellt das Kolorektalkarzinom jedoch bei Männern und Frauen die zweit- bzw. dritthäufigste Krebstodesursache mit insgesamt ca. 26.000 Sterbefällen im Jahr 2011 dar [16,27].

Im Rahmen der Krebsfrüherkennung können gesetzlich krankenversicherte Personen im Alter von 50 bis 54 Jahren jährlich einen Test auf okkultes Blut im Stuhl durchführen lassen. Ab dem Alter von 55 Jahren besteht ein Anspruch auf eine Koloskopie. Bei unauffälligem Befund besteht Anspruch auf eine Wiederholungskoloskopie nach zehn Jahren. Alternativ zur Koloskopie können Versicherte ab dem Alter von 55 Jahren alle zwei Jahre den oben genannten Stuhltest durchführen lassen. Bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, bspw. bei genetischer Prädisposition, liegen abweichende Empfehlungen vor [16].

Häufig wird das Kolorektalkarzinom, bedingt durch dessen lange Symptomlosigkeit und der geringen Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen, erst spät diagnostiziert: Im Mittel waren Frauen 75 und Männer 71 Jahre alt, als sie die Diagnose erhielten [17,29]. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich über die Hälfte der Tumoren bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei 18-25% der Patienten liegen Fernmetastasen vor (siehe auch Abbildung 3-6) [12,28]. Eine Übersicht über die Verteilung der Fernmetastasen findet sich in Tabelle 3-7.

Tabelle 3-7: Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit Kolorektalkarzinom [eigene Darstellung nach [12]

	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	
Auftreten von Fernmetastasen	25%	18%	
auf ein Organ beschränkt (M1a)	13%	12%	
in mehr als einem Organ oder im Peritoneum vorhanden (M1b)	12%	6%	
betroffene Organe (Mehrfachnennungen möglich)			
Lebermetastasen	19%	15%	
Lungenmetastasen	3%	4%	
Peritonealmetastasen	9%	3%	
Metastasen in nichtregionären Lymphknoten	2%	2%	
Hautmetastasen	2%	<1%	
Ovarialmetastasen	1%	<1%	
Knochenmetastasen	1%	<1%	
andere Lokalisationen	2%	<1%	

Die Prognose von Darmkrebspatienten hängt primär vom Stadium der Diagnose ab: während im lokalisierten Stadium die relative 5-Jahres-Überlebensrate noch etwa 90% beträgt, beträgt sie nur noch ca. 15%, wenn bereits Fernmetastasen vorliegen [6,28]. Somit stellt Darmkrebs trotz der guten Früherkennungsmöglichkeiten noch immer eine oft schwerwiegende und tödlich verlaufende Erkrankung dar.

Aktuelle Therapieoptionen

Das Kolorektalkarzinom ist nur durch die komplette chirurgische Resektion heilbar. Die systemische medikamentöse Therapie unterscheidet adjuvante, neoadjuvante und palliative Therapien. Das Stadium des Tumors bei Erstdiagnose entscheidet primär über die gewählte Therapieoption.

Kurativ chirurgische Therapie

Die **Operation** des Kolorektalkarzinoms stellt nach wie vor die wichtigste Behandlungsform dar. Sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom ist der Therapieanspruch in den Stadien I bis III kurativ. Die Operation/Operationen umfasst/umfassen sowohl Eingriffe zur Entfernung des Primärtumors als auch zur Entfernung potentiell vorhandener und resezierbarer Leber- oder Lungenmetastasen. Bei Tumoren im Stadium I wird die Operation in der Regel in kurativer Intention mit kompletter Resektion des Primärtumors durchgeführt. Auch Tumoren der Stadien II und III können operativ behandelt werden. Gelingt es, das gesamte Tumorgewebe im Darm und ggf. befallenen Lymphknoten vollständig zu entfernen, ist auch hier eine Heilung möglich [27,30-31].

Neoadjuvante Therapie

Bei Tumoren des Rektums ab Stadium II kann eine **neoadjuvante** Chemo-/Strahlentherapie durchgeführt werden, um den Tumor auf eine operable Größe zu verkleinern und die

Heilungsaussichten zu erhöhen; bei Kolonkarzinomen ist eine lokale, neoadjuvante (oder auch adjuvante) Strahlentherapie nicht indiziert, da sie relativ strahlenunempfindlich reagieren [27,30-31].

Adjuvante Chemotherapie

Lässt sich der Tumor nicht vollständig entfernen, oder weisen bei der Operation entnommene Lymphknoten Metastasen auf, schließt sich eine **adjuvante** Chemotherapie, bei Rektumkarzinom auch die Radiochemotherapie (falls nicht neoadjuvant erfolgt) an, mit dem Ziel, das Rückfallrisiko zu senken und die 5-Jahres-Überlebensrate zu erhöhen.

Chemotherapie-Standard bei der adjuvanten Therapie ist bei Kolonkarzinom 5-FU / Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX). Bei älteren Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten wird ggf. auf Oxaliplatin verzichtet. Bei Patienten mit Tumoren im Stadium III wird die adjuvante Chemotherapie auf jeden Fall empfohlen. Bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II ist der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie noch unklar, und stellt hier eine "Kann"-Entscheidung dar. Auf die adjuvante Chemotherapie wird nur bei Patienten mit Tumoren im Stadium I verzichtet [27,30-31].

Beim Rektumkarzinom erfolgt regelhaft eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU bzw. mit 5-FU/Folinsäure, wenn eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist [12].

Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Im Gegensatz zu Kolon- und Rektumkarzinom in den Stadien II und III werden das metastasierte Kolon- und Rektumkarzinom prinzipiell gleich behandelt. Unterschiede können sich bei der Therapie des Primarius ergeben, da hier unterschiedliche therapeutische Strategien und Risikokonstellationen für Komplikationen im weiteren Krankheitsverlauf bestehen. Das Therapieziel von Patienten in Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. Mittlerweile ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25% der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem Kolorektalkarzinom, vor allem in der Erstlinien-Therapie ein kuratives Potential besteht [30-31].

Patienten im Stadium IV werden in der deutschen S3-Leitlinie [12] für die Erstlinien-Therapie in drei Subgruppen eingeteilt:

- 1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
- 2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierte systemische Therapie:
 - a. Klinisch potentiell operable Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potentiell technisch resektabel nach Ansprechen auf eine vorgeschaltete systemische Therapie
 - b. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress
- 3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie

a. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwere Komorbidität

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass resektable Leber- und Lungenmetastasen reseziert werden sollen. Als Kriterium für die Resektabilität von Metastasen gilt die Möglichkeit des Erreichens einer R0-Situation. Beim Vorliegen resektabler Leber- oder Lungenmetastasen liegt die krankheitsfreie Überlebensrate bei bis zu 50% nach 5 Jahren [12].

Bei Patienten mit potentiell resektablen Metastasen liegen Leber- und/oder Lungenmetastasen vor, die zunächst als technisch irresektabel bzw. marginal resektabel eingestuft, nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie jedoch potentiell resektabel werden können. Die Durchführung einer sogenannten Konversionstherapie bei primärer Irresektabilität soll durch eine relativ intensivere systemische Therapie erfolgen, welche ein Downsizing primär irresektabler Leber- und/oder Lungenmetastasen und so eine sekundäre Resektabilität und potentielle Heilung ermöglichen soll. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten (intensivierte Therapie) [12].

Ist die Erkrankung fortgeschritten und liegen Fernmetastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung vor, ist die Behandlung mit Chemotherapeutika ein zentraler Pfeiler der Therapie überhaupt. Vor allem die Chemotherapie kann bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung als sogenannte **palliative** Behandlung den weiteren Krankheitsverlauf verzögern und das Überleben verlängern, selbst wenn es nicht gelingt, Tumorgewebe vollständig zurückzudrängen, und kann so zur Linderung krankheitsbedingter Beschwerden beitragen [27].

Chemotherapie-Protokolle

Die systemische Therapie ist durch die Abfolge verschiedener Chemotherapie-Regime gekennzeichnet. Das optimale Therapieregime wird bestimmt durch den Allgemeinzustand des Patienten, potentiell bestehende Komorbiditäten, die Vortherapie, eventuell bestehende Erwartungen und Bedürfnisse des Patienten, sowie dem (K)RAS-Mutationsstatus [30-31].

Erstlinien-Therapie

Zur Erstlinien-Therapie verwendet wird in der Regel eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Fluoropyrimidin (5-FU/Folinsäure, Capecitabin) und einem weiteren Zytostatikum (Irinotecan, Oxaliplatin), in Kombination mit einem zielgerichteten Wirkstoff gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) (Cetuximab, Panitumumab) oder gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) (Bevacizumab). Die häufigsten Kombinationstherapien sind FOLFIRI (5-FU/Folinsäure + Irinotecan) und FOLFOX (5-FU/Folinsäure + Oxaliplatin) [30-31].

Studien haben gezeigt, dass die Kombination eines Fluoropyrimidins mit Oxaliplatin oder Irinotecan die Remissionsraten steigern kann und die Effektivität des FOLFOX- und FOLFIRI-Regimes in der Erstlinie vergleichbar ist; die Wahl wird daher maßgeblich von klinischen Aspekten (Komorbiditäten, Nebenwirkungspotential, Patientenpräferenz) mitbestimmt [30-31].

Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, können auch von einer Fluoropyrimidin-Monobehandlung profitieren, eventuell unter Hinzunahme von Bevacizumab [30-31].

Die Ergänzung eines monoklonalen Antikörpers zur Kombinationstherapie kann die Effektivität weiter steigern. Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Antikörper richten sich gegen zwei Schlüsselkomponenten im Wachstum solider Tumoren. Die Wahl des Antikörpers richtet sich nach dem (K)RAS-Status des Patienten. Liegt eine (K)RAS-Mutation vor, sind Anti-EGFR-Antikörper wegen mangelnder Wirksamkeit nicht indiziert und potentiell schädlich, so dass ausschließlich Bevacizumab in Frage kommt. Bei einem (K)RAS-Wildtyp kann entweder Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab zur Kombinationschemotherapie hinzugegeben werden [30-31].

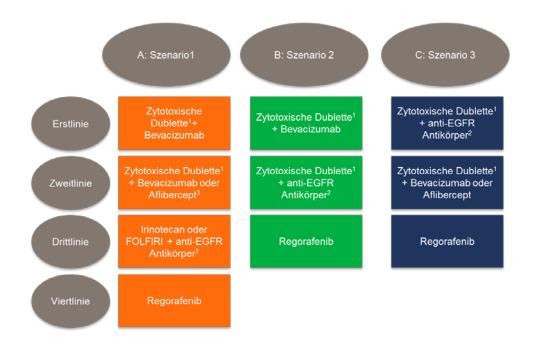
Zweitlinien-Therapie

Die Wahl der Zweitlinien-Therapie, welche nach Progress unter/nach der Erstlinien-Therapie verabreicht wird, richtet sich zunächst nach der chemotherapeutischen Vorbehandlung. Nach Gabe von FOLFIRI kann auf FOLFOX gewechselt werden und vice versa. Weiterhin kann die Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers erwogen werden. Während der Einsatz von Panitumumab nach Versagen eines Cetuximab-Schemas keine Standardtherapie darstellt und vice versa, kann eine Bevacizumab-Therapie fortgeführt werden ("bevacizumab-beyond-progression"). Das Repertoire der monoklonalen Antikörper erweitert sich in der Zweitlinien-Therapie um die VEGF-Trap Aflibercept, sofern eine Irinotecan basierte Therapie zum Einsatz kommt [30-31].

Drittlinien-Therapie

In der Drittlinie, nach Versagen von sowohl Irinotecan als auch Oxaliplatin basierter Therapie, steht mittlerweile der Multikinase-Inhibitor Regorafenib zur Verfügung [30-31].

Aktuelle internationale Leitlinien [32-34] geben einen Überblick über mögliche Therapieschemata, und decken sich weitestgehend mit den Angaben der im Juni 2013 erschienen deutschen S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" und mit den Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) (siehe Abbildung 3-1). Im Gegensatz zu den deutschen Leitlinien stellen die - teilweise später erschienenen - internationalen Leitlinien jedoch ein aktuelleres Spektrum der derzeit verfügbaren Therapieoptionen dar.



¹Zytotoxische Dublette: Fluoropyrimidin + Oxaliplatin oder Irinotecan; ²Ras Wildtyp; ³Aflibercept nur in Kombination mit FOLFIRI

Abbildung 3-1: Behandlungsschema des fortgeschrittenen/metastasierten Kolorektalkarzinoms laut aktueller ESMO-Guideline (European Society for Medical Oncology) (modifiziert nach 34)

Ramucirumab in der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Die Prognose von Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch ca. 15% sehr eingeschränkt [6,28]. Ungefähr 60 – 80% der mKRK Patienten erhalten eine weitere Therapie bei einem Progress unter/nach einer palliativen Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab [35]. Aktuell stehen nur wenige Therapieoptionen für diese Situation zur Verfügung (s.o.). Weiterhin ist das Angebot an Therapieoptionen für Patienten mit einer (K)RAS-Mutation weiter eingeschränkt, da EGFR-Antagonisten nur bei Patienten mit (K)RAS-Wildtyp zu einer Verlängerung des Überlebens führen. Somit besteht für diese Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen.

Als spezifischer Antikörper gegen den VEGFR-2 ist Ramucirumab nachgewiesen eine aktive und effektive Alternative, auch dann wenn sich durch eine antiangiogene Therapie gegen einen Liganden in Kombination mit einer Chemotherapie eine Resistenz entwickelt hat. Als erste gegen den VEGFR-2 zugelassene zielgerichtete Therapie bietet Ramucirumab in dieser Therapielinie einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten, der das Überleben signifikant verlängert.

Die zulassungsbegründende RAISE-Studie war eine internationale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und

Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber Placebo in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogression während oder nach einer vorausgegangenen Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Es wurden 536 Patienten in den Ramucirumab-Arm und 536 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Primärer Studienendpunkt war die Erhebung des Gesamtüberlebens. Im Beobachtungszeitraum der RAISE Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als mit der Placebo+FOLFIRI-Behandlung (11,7 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe um ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]) (siehe Abbildung 3-2). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+FOLFIRI aus der primären Analyse.

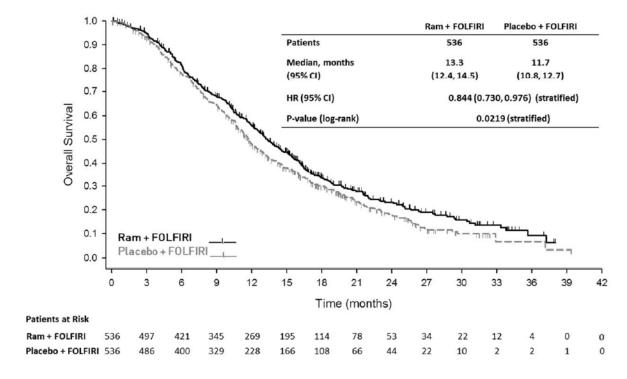


Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)

Folglich erbringt Ramucirumab für Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom nach einem Progress unter Bevacizumab und FOLFOX einen signifikanten Gewinn an Lebenszeit. Weiterhin konnte in der RAISE-Studie gezeigt werden, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse von Ramucirumab beim kolorektalen Karzinom dem bekannten Nebenwirkungsprofil entsprachen [36].

Ferner sind die Qualität der Studiendurchführung und die wissenschaftliche Qualität der gewonnenen Aussagen zu beachten. In die RAISE-Studie wurde eine in Bezug auf die Vortherapie genau umschriebene Population eingeschlossen, ohne dass eine Selektion auf Grund des Ansprechens auf die Vortherapie erfolgte. Darüber hinaus war auch der in der Studie verabreichte Chemotherapie-Backbone eindeutig festgelegt, so dass eine klar abgegrenzte Studienpopulation resultierte, während in anderen vergleichbaren Studienkonzepten deutlich heterogenere Patientenpopulationen untersucht wurden. Auch hierin liegt ein bedeutsamer Unterschied zu den sonstigen in dieser Therapielinie zugelassenen Substanzen.

Somit bietet Ramucirumab - als erste gegen den VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) zugelassene, zielgerichtete Therapie - einen deutlichen Fortschritt für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und erweitert die therapeutischen Optionen nach einem Progress während oder nach einer vorausgegangenen Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

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.

Epidemiologie des Darmkrebses in Deutschland

Bösartige Neubildungen des Kolons und Rektums gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Mit 34.800 Neuerkrankungen bei Männern und 28.400 Neuerkrankungen bei Frauen (GEKID) rangierten Kolorektalkarzinome auf dem dritt-, respektive zweithäufigsten Platz der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2011; etwa jede siebte Krebserkrankung betraf den Kolon oder das Rektum. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei insgesamt 214.200 Personen im Jahr 2011 [16,37]. Tabelle 3-8 fasst die Daten der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen der aktuellen Veröffentlichungen des Kolorektalkarzinoms vom Robert-Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zusammen.

Tabelle 3-8: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland, ICD-10 C18-21 [16,27,37]

	2010		2011		Prognose für 2014 ⁵	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen (RKI) ¹	34.729	29.857	34.461	29.326	35.500	28.400
Neuerkrankungen (GEKID)	34.988	29.344	34.470	28.421		
rohe Erkrankungsrate ^{1,2}	86,6	71,7	85,8	70,5	89,5	68,9
standardisierte Erkrankungsrate (RKI) ^{1,2,3}	59,4	38,2	57,8	37,5	56,2	34,9
standardisierte Erkrankungsrate (GEKID) ^{2,3}	60.1	37.7	58.0	36.4		
medianes Erkrankungsalter	71	75				
Sterbefälle (RKI) ¹	13.489	12.510	13.863	12.439		
Sterbefälle (GEKID)	13.489	12.510	13.863	12.439		
rohe Sterberate ^{1,2}	33,6	30	34,5	29,9		
standardisierte Sterberate (RKI) ^{1,2,3}	22,3	13,9	22,4	13,5		
standardisierte Sterberate (GEKID) ^{2,3}	22,3	13,9	22,4	13,5		
5-Jahres-Prävalenz ¹	117.646	98.777	117.094	97.105		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009 – 2010) ⁴	53 (47 – 59)	53 (48 – 58)				
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴	64 (57 – 68)	65 (58 – 68)				

¹ Daten für 2010 und 2011 basieren auf Datenbankabfrage beim ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) [38]

Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle ist bei Männern im Zeitraum von 1999-2010 leicht angestiegen, während sie für Frauen in etwa konstant war (siehe Abbildung 3-3b). Dennoch ist die Erkrankungsrate bei Männern und Frauen leicht rückläufig und betrug im Jahr 2011 für Männer 58,0 Erkrankungen je 100.000 Personen, und für Frauen 36,4 Erkrankungen je 100.000 Personen (siehe Abbildung 3-3a). Der unterschiedliche Kurvenverlauf zwischen der altersstandardisierten Rate und der absoluten Zahl an Neuerkrankungen lässt sich als Folge des demografischen Wandels, mit einem zunehmenden Anteil an Personen mit steigendem Alter, und durch verbesserte Früherkennungsmaßnahmen erklären.

² je 100.000 Personen

³ altersstandardisiert nach Europa-Standard

⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

⁵die Prognosewerte wurden dem Band "Krebs in Deutschland 2009/2010" entnommen [16]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

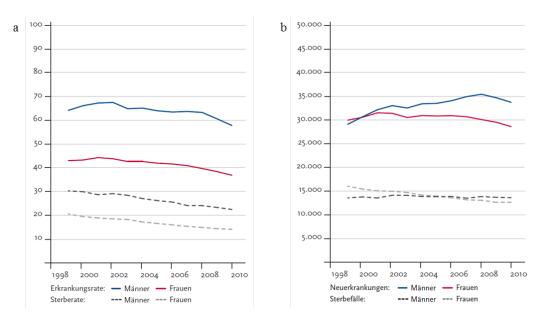


Abbildung 3-3: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht (jeweils nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 1999-2010 je 100.000 [Europastandard]) [16]

Das Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken, beträgt 7,0% bzw. 5,7% für Männer und Frauen. Das Erkrankungsrisiko steigt mit höherem Alter an (siehe Tabelle 3-9 und Abbildung 3-4). Im Jahr 2010 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 71 bzw. 75 Jahren bei Männern und Frauen. Über die Hälfte der Betroffenen erkrankt nach dem 70. Lebensjahr, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr [16].

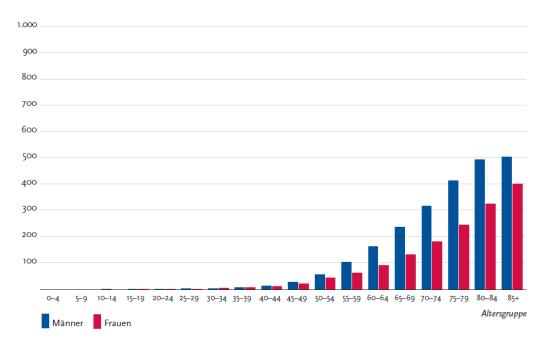


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18-21, Deutschland 2009-2010 [16]

Tabelle 3-9: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Datenbasis 2010 [16]

	Erkrankungsrisiko				
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals			
35 Jahren	0,1% (1 von 920)	7,1% (1 von 14)			
45 Jahren	0,4% (1 von 240)	7,1% (1 von 14)			
55 Jahren	1,3% (1 von 79)	7,0% (1 von 14)			
65 Jahren	2,4% (1 von 41)	6,4% (1 von 16)			
75 Jahren	3,4% (1 von 29)	5,1% (1 von 20)			
Lebenszeitrisiko		7,0% (1 von 14)			
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals			
35 Jahren	0,1% (1 von 1.000)	5,7% (1 von 17)			
45 Jahren	0,3% (1 von 300)	5,7% (1 von 18)			
55 Jahren	0,7% (1 von 140)	5,5% (1 von 18)			
65 Jahren	1,4% (1 von 69)	5,0% (1 von 20)			
75 Jahren	2,4% (1 von 42)	4,1% (1 von 24)			
Lebenszeitrisiko		5,7% (1 von 17)			

Das Kolorektalkarzinom gehört zu den Krebsarten mit mittlerer Prognose mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2010 bei 65%. Im Jahr 2011 starben etwa 13.900 bzw. 12.400 Männer und Frauen an einem Kolorektalkarzinom. Die standardisierte Sterberate betrug 22,4 bzw. 13,5 Fälle für Männer und Frauen je 100.000 Personen im Jahr 2011 und ist damit in den letzten zehn Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20% zurückgegangen (siehe Abbildung 3-3) [16,37]. Dennoch liegen die Krebssterbefälle bedingt durch Darmkrebs noch immer an zweiter bzw. dritter Stelle für Männer und Frauen in Deutschland im Jahr 2010 [16]. Das Risiko, an Darmkrebs zu sterben, wird stratifiziert nach Alter und Geschlecht, in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Datenbasis 2010 [16]

	Sterberisiko			
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals		
35 Jahren	<0,1% (1 von 4.200)	3,1% (1 von 32)		
45 Jahren	0,1% (1 von 860)	3,1% (1 von 32)		
55 Jahren	0,4% (1 von 260)	3,1% (1 von 32)		
65 Jahren	0,9% (1 von 110)	3,0% (1 von 33)		
75 Jahren	1,6% (1 von 63)	2,7% (1 von 37)		
Lebenszeitrisiko		3,0% (1 von 33)		
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals		
35 Jahren	<0,1% (1 von 4.000)	2,6% (1 von 38)		
45 Jahren	0,1% (1 von 1.200)	2,6% (1 von 38)		
55 Jahren	0,2% (1 von 460)	2,6% (1 von 38)		
65 Jahren	0,5% (1 von 190)	2,5% (1 von 40)		
75 Jahren	1,1% (1 von 91)	2,3% (1 von 44)		
Lebenszeitrisiko		2,6% (1 von 38)		

Prävalenz und Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Die Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms wurden in einem mehrstufigen Prozess berechnet. Als Berechnungsgrundlage dienten die Veröffentlichungen und Daten der nationalen epidemiologischen und klinischen Krebsregister, einschlägige Publikationen und Auswertungen des Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK). Die Vorgehensweise orientiert sich an den Nutzendossiers von Aflibercept und Regorafenib, die bereits eine Nutzenbewertung in der Indikation des Kolorektalkarzinoms durchlaufen haben [39-40].

Obwohl mehrere Quellen für die Jahres-Prävalenzzahlen für den Darmkrebs insgesamt vorliegen, existieren Daten über die UICC-Stadienverteilung lediglich für die Erstdiagnose.

Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

In einem ersten Schritt wurde die jährliche Inzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms berechnet. Hierfür wurde die Summe zweier Populationen gebildet: die Anzahl der Patienten, die sich bei Erstdiagnose bereits in UICC-Stadium IV befinden, sowie die Anzahl der Patienten, die bereits mit einem Kolorektalkarzinom der UICC-Stadien I-III diagnostiziert waren, jedoch innerhalb eines Jahres an Fernmetastasen erkranken.

Anzahl der Patienten in UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose

Um deutschlandweite Zahlen zu neudiagnostizierten Patienten in UICC-Stadium IV zu berechnen, wurde als Datenbasis die vom RKI prognostizierten Neuerkrankungsfallzahlen für

das Jahr 2014 verwendet (Männer: 35.500; Frauen: 28.400 [siehe Tabelle 3-8]) [16]. Da diese Zahlen die Indikationen ICD C18-C21 (Darmkrebs) umfassen, Ramucirumab jedoch nur für die Behandlung der Indikationen C18-C20 zugelassen ist, wird zunächst der Anteil der Patienten mit ICD C18-C20 bestimmt. Hierzu wurde eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI durchgeführt. Diese zeigt, dass zum letzten Zeitpunkt (2011), für den vollständige Daten vorliegen, der Anteil an Patienten mit Tumoren der Indikation ICD-C21 2,1% bei Männern, und 3,9% bei Frauen beträgt (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (C18-C20) an Patienten mit Darmkrebs (C18-C21) [eigene Darstellung nach [38]

	Männer Frauen					
Jahr	Darm (C18-C21)	Anus u. Analkanal (C21)	Anteil C18-C20 an C18-C21			Anteil C18-C20 an C18-C21
2011	34.276	734	97,9%	28.695	1.115	96,1%

Folglich wird für die weitere Berechnung der Anteil an Patienten mit ICD-C21 abgezogen. Für Männer resultieren daraus 34.755 (35.500 × 97,9%), und für Frauen 27.292 (28.400 × 96,1%) prognostizierte Neuerkrankungsfälle mit Tumoren der Indikation ICD C18-C20.

Um die Anzahl der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zu berechnen, wurden in einem nächsten Schritt alle epidemiologischen Krebsregister Deutschlands bezüglich der UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms, resp. Darmkrebses, untersucht. Da Ramucirumab für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach einer festgeschriebenen Vortherapie u.a. mit Bevacizumab, Oxaliplatin und Fluoropyrimidin zugelassen sind, sind nur die Fälle in UICC-Stadium IV relevant, da Bevacizumab beim mKRK nur hierfür zugelassen ist [41].

In Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13 sind die Ergebnisse der Recherche aufgelistet. Tabelle 3-12 beinhaltet die Daten der Krebsregister, die die UICC-Stadienverteilung getrennt nach Geschlecht berichtet haben; Tabelle 3-13 die Daten der Krebsregister, die die Stadienverteilung für beide Geschlechter gemeinsam berichtet haben. Für die epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, sowie Niedersachsen konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden.

Die Daten wurden dargestellt nach Datenquelle (Krebsregister), der Anzahl der Patienten für den Beobachtungszeitraum (sofern berichtet), sowie der UICC-Stadienverteilung. Die Stadienverteilung kann auf unterschiedliche Art berechnet werden, je nachdem ob man die Diagnosen mit unbekanntem UICC-Stadium berücksichtigt oder nicht. Die meisten Krebsregister berücksichtigen in ihrer Berechnung die unbekannten Stadien, setzen also die UICC-Stadien zusammen mit den unbekannten Fällen gleich 100%, was für das konkrete UICC-Stadium eine Untergrenze darstellt. Werden die unbekannten Fälle nicht berücksichtigt, setzt man die Fälle mit bekannten UICC-Stadien exklusive der unbekannten Fälle gleich 100%; in diesem Fall liegt der prozentuale Anteil eines konkreten UICC-

Stadiums höher, jedoch kann nicht gesagt werden, ob es sich um eine Über- oder Unterschätzung handelt. Im Folgenden werden von den in Frage kommenden Krebsregistern jeweils der untere und der obere Wert verwendet, um eine Spanne anzugeben.

Tabelle 3-12: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses, getrennt berichtet für Männer und Frauen

		Männer			Frauen		
Krebsregister (Jahr), Indikation (ICD-10)	Stadienverteilung (UICC)	n	%	% ohne o.A.	n	%	% ohne o.A.
Bremer Krebsregister	(2010-2011), C18-C21	, Jahresb	ericht [42]			•	
	0	-	23,9%	36,4%	-	15,2%	23,7%
	I	-	5,6%	8,5%	-	6,8%	10,6%
	II	-	10,2%	15,5%	-	12,3%	19,2%
	III	-	10,5%	16,0%	-	12,7%	19,8%
	IV	-	15,5%	23,6%	-	17,1%	26,7%
	o.A.	-	34,2%	-	-	45,1%	-
Krebsregister Rheinla	nd-Pfalz (2011), C18-0	C21, Jahre	esbericht [43	3]			
	I	1846	13,6%	24,1%	1.411	12,5%	22,5%
	II	2206	16,3%	28,8%	1.925	17,0%	30,6%
	III	1944	14,3%	25,4%	1.752	15,5%	27,9%
	IV	1651	12,2%	21,6%	1.197	10,6%	19,0%
	o.A.	5905	43,6%	-	5.045	44,5%	-
Institut für Krebsepide	emiologie e.V. Schlesv	vig-Holste	ein (2009-20	011), C18-C21	, Jahresbei	richt [44]	
	I	120	10,6%	16,7%	101	9,7%	15,9%
	II	181	16,0%	25,1%	163	15,7%	25,7%
	III	202	17,9%	28,1%	201	19,3%	31,7%
	IV	217	19,2%	30,1%	170	16,4%	26,8%
	o.A.	410	36,3%	-	404	38,9%	-
	egister der Länder Berl en und Thüringen (GK)						Anhalt und
	I	1124	17,8%	20,8%	723	15,4%	18,8%
	II	1401	22,2%	26,0%	1.098	23,4%	28,5%
	III	1541	24,4%	28,6%	1.113	23,8%	28,9%
	IV	1329	21,0%	24,6%	922	19,7%	23,9%
	o.A.	926	14,6%	-	827	17,7%	-

Tabelle 3-13: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses, gemeinsam berichtet für Männer und Frauen

		N	Männer und Frauen			
Krebsregister (Jahr)	Stadienverteilung (UICC)	n	%	% ohne o.A.		
Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern (2012), C18-C20, persönliche Kommunikation [46]						
	I	1.400	17,5%	20,3%		
	II	1.902	23,8%	27,5%		
	III	2.068	25,8%	29,9%		
	IV	1.543	19,3%	22,3%		
	o.A.	1.089	13,6%	-		
Hamburgisches Krebsreg	ister (2010-2012), C18-C21, persönliche Kommun	ikation [4'	7]			
	I	180	5,4%	11,6%		
	II	303	9,1%	19,5%		
	III	449	13,5%	29,0%		
	IV	618	18,6%	39,9%		
	o.A.	1.780	53,5%	-		
Krebsregister Hessen (20	11), C18-C20, persönliche Kommunikation [48]					
	I	250	6,9%	16,3%		
	II	426	11,7%	27,7%		
	III	424	11,7%	27,6%		
	IV	436	12,0%	28,4%		
	o.A.	2.094	57,7%	-		
Krebsregister Saarland (2	2008-2012), C18-C20, persönliche Kommunikation	[49]				
	I	669	15,2%	18,9%		
	II	984	22,3%	27,9%		
	III	1.110	25,2%	31,4%		
	IV	770	17,5%	21,8%		
	o.A.	878	19,9%	-		
o.A. = ohne Angabe		•	•	•		

Wie ersichtlich ist, weist der Großteil der epidemiologischen Krebsregister einen hohen Anteil an fehlenden Werten auf. Daher wurden für die weitere Berechnung lediglich die Daten der Krebsregister Bayern, des GKR, und des Saarlands verwendet, da in diesen der Anteil fehlender Werte bei unter 20% liegt [45-46,49].

Das Krebsregister Bayern berichtet die Werte für das Jahr 2012 für die Indikationen C18-C20. Die Daten liegen für Männer und Frauen gemeinsam vor. Je nach Rechenart liegt der Anteil des UICC-Stadiums IV bei 19,3% bzw. 22,3% [46].

Die Daten des GKR beziehen sich auf die Jahre 2012, erfasst wurden die Indikationen C18-C21. Die Daten wurden für Männer und Frauen getrennt berichtet. Je nach Berechnungsmethode liegt der Anteil des UICC-Stadiums IV bei den Neudiagnosen bei 21,0% oder 24,6% bei Männern, und bei 19,7% oder 23,9% bei Frauen [45]. Kombiniert man die Erkrankungsraten für Männern und Frauen durch Gewichtung der prognostizierten relativen Anteile von Männern und Frauen bei Neudiagnose im Jahr 2014 (absolut: Männer: 34.755, Frauen: 27.292, Gesamt: 662.047; relativ: Männer: 34.755/62.047 = 56,0%, Frauen: 27.292/62.047 = 44,0%), so erhält man eine Erkrankungsrate von 20,4% bzw. 24,3% in UICC-Stadium IV für beide Geschlechter zusammen.

Das Krebsregister Saarland berichtet die Werte für die Indikationen C18-C20 für die Jahre 2008-2012. Die Daten werden für Männer und Frauen gemeinsam berichtet. Je nach Berechnungsmethode liegt der Anteil der Neudiagnosen in UICC-Stadium IV (TNM M1) bei 17,5% bzw. 21,8% [49].

Tabelle 3-14: Übersicht über die Unter- und Obergrenze bei Männern und Frauen des Anteils an UICC-Stadium IV bei der Erstdiagnose des Kolorektalkarzinoms/Darmkrebses [45-46,49]

Vuchanosiaton	Män	Männer		Frauen		Männer und Frauen	
Krebsregister	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
Bayern	-			19,3%	22,3%		
GKR	21,0%	24,6%	19,7%	23,9%	20,4%	24,3%	
Saarland		-			17,5%	21,8%	

Wie aus Tabelle 3-14 ersichtlich ist, beträgt der Anteil an Männern und Frauen, die im UICC-Stadium IV neudiagnostiziert werden, 17,5% - 24,3%. Somit beträgt die Anzahl der Patienten, die voraussichtlich im Jahr 2014 im UICC-Stadium IV neudiagnostiziert werden:

 $(62.047 \times 17.5\%)$ bis $(62.047 \times 24.3\%) = 10.858$ bis 15.077.

Diese Spanne wird für die weitere Berechnung der Zielpopulation verwendet.

Anzahl der Patienten in UICC-Stadien I-III mit metachronen Metastasen

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten, die bereits an einem Kolorektalkarzinom der UICC-Stadien I-III bei Erstdiagnose erkrankt waren und später in ein metastasiertes Stadium fortschreiten, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und ausgewählte deutsche klinische Krebsregister durchsucht (siehe auch Abschnitt 3.2.6).

Geht man davon aus, dass die Anzahl der neuerkrankten Patienten mit Kolorektalkarzinom, die Stadienverteilung bei Erstdiagnose, sowie der Anteil der Patienten, die während ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, über die vergangenen Jahre gleichbleibend war, so kann man abschätzen, wie viele Patienten pro Jahr metachrone Metastasen entwickeln.

Tabelle 3-15 listet die Ergebnisse der Literaturrecherche auf. Die Datenbasis bilden, mit Ausnahme von Andre et al. [50], ausnahmslos deutsche und europäische epidemiologische

und klinische Krebsregister, sowie Krankenhäuser. Die meisten Referenzen geben die Daten getrennt für Kolon und Rektum wieder, während die deutschen klinischen Krebsregister die Zahlen für das Kolorektalkarzinom berichten. Die Berichte zeichnen sich alle durch eine hohe Vollständigkeit der Erfassung, hohe Fallzahlen und lange Nachbeobachtungsperioden aus. Die Geschlechts-, Alters- und UICC-Stadienverteilung der untersuchten Populationen ist in der Regel mit der deutschen Situation vergleichbar.

Tabelle 3-15: Ergebnis der Literaturrecherche bezüglich des Anteils der Patienten in UICC-Stadien I-III, die im Laufe ihrer Erkrankung metachronen Metastasen entwickeln

Quelle ¹	Lokalisation	Zeitpunkt der Behandlung / Dauer Nachbeobachtung	n Geschlecht % (m/w) Alter (Jahre)		UICC Stadien- verteilung (I/II/III/IV %)	Inzidenz metachroner Fernmetastasen (Zeitpunkt)		
FR: Epidemiologische Krebsregister Côte d'Or (Burgund) und Calvados (Normandie)	Rektum	Operiert zwischen 1985- 2000	1.222 60,2/39,8 <65: 36,1% 65-74: 31,0% ≥75: 32,8%		60,2/39,8 <65: 36,1% 65-74: 31,0%		36,2/34,6/29,3/0	26,5% (5 y) 29,4% (8 y) 29,9% (10 y)
FI: Helsinki University Central Hospital [52]	Rektum	Operiert zwischen 2005- 2011 Mittlere Nachbeobachtungszeit 3,8 Jahre (Spanne 0.02- 8.42)	481 53,4/46,6 Median 66 (Spanne 22- 90)		24,1/26,8/34,8/6,0 (k.A. 8,3%)	9,2% (1 y) 18,3% (2 y) 21,4% (3 y) 24,3% (4 y) 25,6% (5 y)		
DE: Darmzentrum Inn-Salzach [53]	Kolon (64,3%)	2006-2013 k.A. zu Nachbeobachtung	449 55,2/44,8 Durchschnitt 71,70 +/- 10,63 249 68,3/31,7 Durchschnitt 67,94 +/- 11,14		16,7/38,1/25,2/20,0	6,8%		
	Rektum (35,7%)				27,7/28,5/23,7/20,1	16,7%		
NL: Eindhoven Cancer Registry [54]	Kolon (66%)	Operiert zwischen 2003- 2008 Mittlere Nachbeobachtungszeit	3.726	53/47 Durchschnitt 60 +/- 11	Stadien I-III, kein Stadium IV	18%		
	Rektum (34%)	5,0 Jahre (Spanne 1,2- 8,8)	1.945	<60 20% 60-69 28% 70-79 34% ≥80 18%		21%		
FR: Epidemiologisches Krebsregister Côte d'Or (Burgund) [55]	Kolon	Operiert zwischen 1976- 2000	2.657 53,2/46, <70: 43, ≥70: 56,	2	Stadien I-III, kein Stadium IV	7,6% (1 y) 25,6% (5 y)		

Quelle ¹	Lokalisation	Zeitpunkt der Behandlung / Dauer Nachbeobachtung		n lecht % (m/w) ter (Jahre)	UICC Stadienverteilung	Inzidenz metachroner Fernmetastasen (Zeitpunkt)
Multinationale RCT [50]	Kolon	Einschluss 10/1998- 01/2001 Mediane Nachbeobachtungszeit 37,8/37,9 Monate (FL+Oxali / FL)	1.123 (F 56.1/43. Durchsc <65: 64, 1.123 (F 52.4/47.	hnitt 61 4% (L)	Stadien II+III	20,4%
			Mittlere <65: 66,	s Alter 60 2%		
DE: Tumorzentrum Brandenburg [23]	C18-C21	R0-operierte Patienten Diagnosejahre 2003- 2007	Median	8 (2003-2007) 69,4/72,9 2003-2012)	23,5/26,3/26,8/18,1 (k.A.5,3%) (2003- 2007)	6,4% (1 y) 13,8% (2 y) 18,3% (3 y) 21,7% (4 y) 24,2% (5 y)
DE: Tumorzentrum Chemnitz [24]	Kolon	Progression nach Vollremission Diagnosejahre 2004- 2009	2.175	56,3/43,7 (2006-2009) Median 71,0/75,2 (m/w) (2009- 2013)	16,9/29,0/24,8/22,0 (k.A. 7,2%) (1995- 2009)	7,4% (1 y) 13,4% (2 y) 16,2% (3 y) 18,7% (4 y) 19,6% (5 y)
	Rektum		1.159		21,9/22,8/28,6/18,4 (k.A. 8,2%) (1995- 2009)	9,0% (1 y) 14,4% (2 y) 19,1% (3 y) 21,6% (4 y) 24,4% (5 y)
DE: Tumorzentrum Zwickau [25]	Kolon	Progression nach Vollremission Diagnosejahre 2004- 2009	1.781	55,0/45,0 (2006-2009) Median 71,8/75,8 (m/w) (2009- 2013)	17,0/29,2/24,8/23,2 (k.A. 5,7%) (1995- 2009)	6,3% (1 y) 11,6% (2 y) 13,7% (3 y) 15,5% (4 y) 16,6% (5 y)
	Rektum		950		23,2/22,3/26,8/20,5 (k.A. 7,2%) (1995- 2009)	6,7% (1 y) 13,5% (2 y) 17,7% (3 y) 20,5% (4 y) 21,8% (5 y)
DE: Tumorregister München [22]	C18-C20	Diagnosejahre 1998- 2011 (einschl. M1)	29.688	54,0/46,0 (1998-2012) Median 69,9/74,7 (m/w) (1998- 2012)	22,0/29,6/25,9/22,5 (k.A. 6,3%)	5841 Fälle von Metastasen 28.6% (5841/20398)

 $^{^{1}}$ DE = Ländercode der Bundesrepublik Deutschland, FI = Ländercode der Republik Finnland, FR = Ländercode der Französischen Republik, NL = Ländercode der Niederlande

 $FL = Fluoropyrimidin, \ k.A. = keine \ Angabe, \ m = m\"{a}nnlich, \ n = Anzahl, \ Oxali = Oxaliplatin, \ w = weiblich, y = Jahr$

Die Ergebnisse sind der besseren Übersichtlichkeit halber in Tabelle 3-16 zusammengefasst. Zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit Progression wird wie folgt vorgegangen:

- 1. Da die Referenzen sowohl Daten für Kolon- und Rektumkarzinom getrennt berichten, als auch zusammengefasst für das Kolorektalkarzinom, wird der jeweils höchste und niedrigste Wert pro Lokalisation bestimmt
- 2. Es wird der Anteil der Patienten mit metachronen Metastasen berechnet:
 - a. Zu Grunde gelegt wird die prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen in 2014 der UICC-Stadien I-III
 - b. Zum einen getrennt für die Lokalisationen Kolon und Rektum, welche daraufhin summiert werden; für die relativen Anteile der Lokalisationen am Kolorektalkarzinom werden die Verteilungen aus Majek et al. [6] verwendet (63,4% Kolon, 36,6% Rektum)
 - c. Zum anderen gemeinsam für die Lokalisationen Kolon und Rektum
- 3. Aus den beiden Spannen wird der insgesamt höchste und niedrigste Wert für die folgenden Berechnungen bestimmt.

Tabelle 3-16: Übersicht über den Anteil und die Anzahl an Kolorektalkarzinom-/Darmkrebspatienten, die im Laufe ihrer Erkrankung metachrone Metastasen entwickeln

Referenz	Kolon	Rektum	Kolorektal
	Anteil (in %) (längster Follow-up)	Anteil (in %) (längster Follow- up)	Anteil (in %) (längster Follow-up)
Cottet 2015 [51]		29,9 (10y)	
Rasanen 2015 [52]		25,6 (5y)	
Clauer 2015 [53]	6,8	16,7	
van Gestel 2014 [54]	18	21	
Manfredi 2006 [55]	25,6 (5y)		
Andre 2004 [50]	15.0 (FL+Oxali) / 20.4 (FL)		
TMZ Brandenburg [23]			24,2
TMZ Chemnitz [24]	19,6	24,4	
TMZ Zwickau [25]	16,6	21,8	
TMZ München [22]			28,6
Untergrenze	6,8	16,7	24,2
Obergrenze	25,6	29,9	28,6
Anteil Patienten in den Stadien I-III	Gesamtzahl Neuerkran Stadium IV (17,5% bis = (100% - 24,3%) bis (= 75,7% bis 82,5%	3 24,3%)	erkrankungen in UICC-
Anzahl Patienten in den Stadien I-III	62.047 × (75,7%) bis 6 = 46.970 bis 51.189	52.047 × 82,5%	
Anzahl Patienten mit Kolon-/Rektum-/Kolorektalkarzinom	K = (46.970 bis 51.189) × 63,4% K = 29.779 bis 32.454	R = (46.970 bis 51.189) × 36,6% R = 17.191 bis 18.735	46.970 bis 51.189
Untergrenze Kolon-/Rektumkarzinom mit metachronen Metastasen ¹	$K_u = 29.779 \times 6,8\%$ $K_u = 2.025$	$R_u = 17.191 \times \\ 16,7\% \\ R_u = 2.871$	
Obergrenze Kolon-/Rektumkarzinom mit metachronen Metastasen ²	$K_o = 32.454 \times 25,6\%$ $K_o = 8.308$	$R_o = 18.735 \times 29.9\%$ $R_o = 5.602$	
Untergrenze Kolorektalkarzinom mit metachronen Metastasen	$KRK_{u1} = K_u + R_u$ $KRK_{u1} = 2.025 + 2.871$ $KRK_{u1} = 4.896$	1	$KRK_{u2}^{1} = 46.970 \times 24,2\%$ $KRK_{u2} = 11.367$
Obergrenze Kolorektalkarzinom mit metachronen Metastasen	$KRK_{o1} = K_o + R_o$ $KRK_{o1} = 8.308 + 5.602$	2	$KRK_{02}^{2} = 51.189 \times 28,6\%$
	$KRK_{o1} = 13.910$		$KRK_{02} = 14.640$

Da davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom in den UICC-Stadien I-III, die im Laufe ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, über den hier relevanten Zeitraum konstant bleibt, werden voraussichtlich 4.896 bis 14.640 Patienten pro Jahr Fernmetastasen entwickeln.

Gesamtinzidenz Kolorektalkarzinom UICC-Stadium IV pro Jahr

Wird die Anzahl der Patienten, die bei der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vorweisen, mit der Zahl der Patienten der Stadien I-III, die während eines Jahres Fernmetastasen entwickeln, addiert, erhält man eine Spanne der Gesamtinzidenz von 15.754 bis 29.717 Kolorektalkarzinom Patienten in UICC-Stadium IV pro Jahr, mit den zuvor beschriebenen Unschärfen und Limitationen:

10.858 – 15.077 (Patienten mit Neudiagnose UICC-Stadium IV in 2014)

- + 4.896 14.640 (Patienten der UICC-Stadien I-III, die in einem Jahr metachrone Metastasen entwickeln)
- = **15.754 29.717** (Gesamtinzidenz UICC-Stadium IV)

Prävalenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Weder durch eine Recherche der Krebsregister, noch der Literatur, konnten valide Prävalenzzahlen zum metastasierten Kolorektalkarzinom identifiziert werden. Die von den Krebsregistern berichteten Werte zur UICC-Stadienverteilung sind lediglich auf Neuerkrankungen zu beziehen, und können nicht auf die Prävalenz angewandt werden.

Da man jedoch beim metastasierten Kolorektalkarzinom von einem epidemiologischen Fließgleichgewicht ausgehen kann, kann ausgehend von der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (hier: Überlebenszeit) anhand der folgenden Formel auf die Prävalenz geschlossen werden [56]:

 $Prävalenz = Inzidenz \times Überlebenszeit$

Die folgenden Annahmen müssen für ein epidemiologisches Fließgleichgewicht erfüllt sein:

- 1. Die Population befindet sich in einem Fließgleichgewicht, d.h. die Erkrankungsrate ist gleich der Mortalitätsrate;
- 2. Die Inzidenzrate und die Krankheitsdauer (bzw. Überlebenszeit) sind über die Zeit konstant;

¹Zur Berechnung der Untergrenze wird der niedrigere Wert der im Schritt zuvor berechneten Anzahl an Patienten mit Kolon-, Rektum-, bzw. Kolorektalkarzinom verwendet

² Zur Berechnung der Obergrenze wird der höhere Wert der im Schritt zuvor berechneten Anzahl an Patienten mit Kolon-, Rektum-, bzw. Kolorektalkarzinom verwendet

3. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt weniger als 10%.

Alle drei Bedingungen sind für das metastasierte Kolorektalkarzinom weitestgehend erfüllt. Bedingt durch das hohe Alter der Patienten und die Schwere der Erkrankung verstirbt ein Großteil der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom innerhalb weniger Jahre an der malignen Grunderkrankung aber auch an davon unabhängigen Komorbiditäten. Die Inzidenzund Sterberate des Kolorektalkarzinoms ist über die letzten 10 Jahre leicht rückläufig (siehe Abbildung 3-3), das geringe Ausmaß des Rückgangs ist jedoch im Rahmen dieser Berechnung vernachlässigbar; die UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose ist seit Jahren weitestgehend unverändert (siehe Abbildung 3-6) und es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patienten mit metachronen Metastasen über die letzten Jahre nicht grundlegend geändert hat.

Die ermittelte Gesamtinzidenz des metastasierten Kolorektalkarzinoms wurde im vorhergehenden Abschnitt mit 15.754 – 29.717 Patienten ermittelt. Aktuelle Daten zur Überlebenszeit Präsentation liegen aus einer aktuellen des "Registers Versorgungsforschung und Qualitätssicherung im Sektor niedergelassener onkologisch tätiger Ärzte" (ONCOReg) vor [57]. Im Rahmen dieser Erhebung wurden seit 2003 in 123 onkologischen Praxen aus 16 Bundesländern im Rahmen der Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO) 8.621 Erkrankungsverläufe von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom erfasst, von denen 5.004 Patienten eine palliative Chemotherapie erhielten. Im Zuge dieser Auswertung konnte ein medianes Gesamtüberleben von 27,9 Monaten (2,3 Jahre) ab Erstmetastasierung festgestellt werden. Bei Verwendung obiger Formel ergibt sich somit:

 $(15.754 - 29.717 \text{ inzidente Patienten pro Jahr}) \times (2,3 \text{ Jahre Überlebenszeit}) = 36.234 - 68.349 \text{ Patienten}$

Dieser Kalkulation zufolge war für das Jahr 2014 mit einer Prävalenz von **36.234 – 68.349** Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zu rechnen.

Erstlinien-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Da Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert ist zur Behandlung eines metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin, ist es für die Berechnung der Zielpopulation wichtig zu erfahren, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die in der Erstlinie diese Wirkstoffkombination erhalten [36].

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich keine genauen und aktuellen Angaben zum Einsatz verschiedener Therapieregime in der Erstlinien-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms, daher wurde eine Sonderauswertung bei dem TKK in Auftrag gegeben [35].

Methodik

Bei dem TKK handelt es sich um eine offene, nationale, multizentrische, klinische "Beobachtungsstudie" (Register) mit retrospektiver und prospektiver Datenerfassung. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT00910819) registriert. Das TKK startete im September 2006. Im TKK werden Daten von Pateinten in (neo)adjuvanter und / oder palliativer Therapieintention erhoben. Es werden sowohl Behandlungen mit Zytostatika als auch zielgerichtete Therapien (monoklonale Antikörper und andere "targeted therapies"), die Patienten im Rahmen ihrer Behandlung erhalten, erfasst. Patienten, die keine antitumorale Therapie erhalten, werden nicht rekrutiert.

Patienten (18 Jahre und älter) werden zu Beginn ihrer ersten (neo)adjuvanten oder palliativen systemischen Therapie in das Register eingeschlossen. Die Patienten werden nach Einschluss in palliativer Intention bis zu drei Jahren, nach Einschluss in (neo)adjuvanter Situation bis zu fünf Jahre lang beobachtet (oder bis zu einem früheren Ausscheiden aufgrund von Tod, "Lost to follow-up" oder Rücknahme der Einwilligung).

Es werden keine Vorgaben hinsichtlich Therapie oder Diagnostik gemacht. Der Arzt ist frei in seiner Entscheidung bezüglich Medikation und Dosierung. Auch die Wahl der Begleitmedikation oder der Maßnahmen zur Kontrolle des Therapieverlaufs ist dem behandelnden Arzt freigestellt.

Datenerhebung

Nach Basiserfassung wird der Therapieverlauf mindestens halbjährlich aktualisiert und dokumentiert. Zum Zeitpunkt des Einschlusses werden Daten zur Soziodemographie, Tumoranamnese sowie relevante klinische und medizinische Parameter erfasst. Im Verlauf der Beobachtung werden Details zu allen systemischen antitumoralen Therapien (Substanz, Dosis, Dauer usw.) sowie Radiotherapien und / oder Operationen dokumentiert. Ebenfalls erfasst werden Outcome Parameter wie Best Response und Zeitpunkt(e) von Progression(en) und Tod.

Repräsentativität

Um die Übertragbarkeit der TKK Daten auf alle Patienten zu gewährleisten, sollen prinzipiell alle Patienten am Projekt teilnehmen können. Deshalb beschränken nur wenige Einschlusskriterien (Alter über 18 Jahre, histologisch gesicherter Tumor, Beginn einer systemischen Therapie, Einwilligungserklärung) die Teilnahme am Projekt. Die Zentren sind angehalten, konsekutiv alle ihre Patienten mit einem KRK zu Beginn ihrer systemischen Therapie auf eine Teilnahme am TKK anzusprechen.

Vorliegende Sonderauswertung

In die für dieses Nutzendossier vorliegende Analyse gingen Daten von Patienten mit mKRK ein, die zu Beginn der palliativen 1st-line Behandlung rekrutiert wurden, prospektiv

dokumentiert sind, und die eine palliative 1st-line Behandlung mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab erhalten haben.

Ergebnisse

Die vorliegende Analyse beruht auf einer Interimsanalyse des TKK (Datenstand: 31.03.2015).

Es wurden 3.313 palliative Patienten rekrutiert, die ab Beginn ihrer palliativ 1st-line Behandlung dokumentiert wurden. 2.602 Patienten sind ab Beginn der palliativ 1st-line Therapie prospektiv dokumentiert. Von diesen erhielten 409 Patienten (15,7%) eine palliative 1st-line Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab. Diese Therapie bestand zu über 90% aus FOLFOX+Bevacizumab (n = 375), außerdem kam Capecitabin+Oxaliplatin+Bevacizumab (n=34) zum Einsatz.

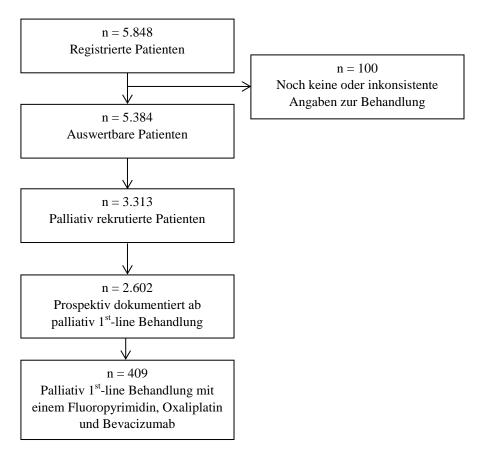


Abbildung 3-5: Flussdiagramm – Patienten in der Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom [35]

Folglich kann von einem Anteil von **15,7%** an progredienten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ausgegangen werden, die in der Erstlinien-Therapie eine Kombination aus Bevacizumab, Oxaliplatin, und einem Fluoropyrimidin erhalten.

Bezogen auf die zuvor ermittelte Prävalenz von 36.234 – 68.349 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, handelt es sich damit um **5.689 – 10.731** Patienten.

Zweitlinien-Therapie des metastasiertem Kolorektalkarzinoms

In dem letzten Schritt der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird der Anteil der Patienten, die nach einer palliativen 1st-line Behandlung mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab, eine 2nd-line Behandlung erhalten, bestimmt. Analog zur Bestimmung des Anteils der Erstlinien-Therapie, wurde hier die Sonderauswertung des TKK herangezogen [35].

Methodik

Die Methodik dieser Auswertung ist analog der Auswertung der Erstlinien-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms.

Ergebnisse

Der Anteil der Patienten, die nach einer palliativen 1st-line Behandlung eine 2nd-line Behandlung erhalten, ist in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Verlaufsstatus nach palliativ 1st-line Behandlung mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab [35]

	Beginn palliativ 1 st -line bis max.					
	31.03	3.2015	31.03	3.2014	31.03	3.2013
Patienten (N) ¹		409		340	332	
Nächste Therapielinie (palliativ 2 nd -line) erreicht (n [%]) ²	246	[60,1%]	240	[70,6%]	237	[71,4%]
Nächste Therapielinie (palliativ 2 nd -line) erreichbar (Potential) ³					
Therapiepause (n [%]) ⁴	17	[4,2%]	9	[2,6%]	8	[2,4%]
Palliativ 1 st -line Behandlung andauernd (n [%]) ⁵	62	[15,2%]	10	[2,9%]	7	[2,1%]
Nächste Therapielinie nicht mehr erreichbar bzw. keine Aussa	age mö	glich ⁶				
Tod (n [%])	59	[14,4%]	57	[16,8%]	56	[16,9%]
Abschluss nach 3 Jahren Dokumentation (n [%]) ⁷	3	[0,7%]	3	[0,9%]	3	[0,9%]
Lost to follow-up (n [%])	11	[2,7%]	11	[3,2%]	11	[3,3%]
Sonstige Abschlussgründe (n [%])	11	[2,7%]	10	[2,9%]	10	[3,0%]

¹ Anzahl Patienten, die zur palliativ 1st-line rekrutiert und prospektiv dokumentiert wurden, und die palliativ 1st-line mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab behandelt wurden.

Zum aktuellsten Erhebungszeitpunkt (Beginn palliativ 1st-line bis max. 31.03.2015) erhalten mindestens 60,1% der Patienten eine palliative 2nd-line Behandlung (Nächste Therapielinie [palliativ 2nd-line] erreicht), während weitere 19,4% das Potential haben, eine palliative 2nd-

² Patienten, für die eine Behandlung in der palliativ 2nd-line dokumentiert ist.

³ Patienten, für welche (noch) keine Behandlung in der palliativ 2nd-line dokumentiert ist.

⁴ Patienten, für die die palliativ 1st-line abgeschlossen ist, aber bislang (noch) keine palliativ 2nd-line dokumentiert ist.

⁵ Patienten, für die die palliativ 1st-line noch nicht abgeschlossen ist.

⁶ Patienten, für die die palliativ 1st-line Behandlung die letzte dokumentierte Therapielinie darstellt. Diese Patienten werden aufgrund von Tod oder "Lost to follow-up", Abschluss nach 3 Jahren Dokumentation oder sonstigen Abschlussgründen nicht weiter dokumentiert.

⁷Maximale Dokumentationszeit palliativ rekrutierter Patienten im TKK.

line Therapie zu erreichen (Nächste Therapielinie [palliativ 2nd-line] erreichbar [Potential]). Somit wird im Folgenden von einer Spanne von 60,1% - 79,5% der Patienten mit einer palliativen 1st-line Therapie ausgegangen, die eine palliative 2nd-line Therapie erhalten.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die in den vorgehenden Abschnitten hergeleiteten Werte verwendet. Daraus resultiert die geschätzte Spannweite der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von **3.419** bis **8.531** (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Spanne (Männer und Frauen)			
	Untergrenze	Obergrenze		
Anzahl von Patienten in UICC- Stadium IV	36.234	68.349		
Anteil der Patienten, die eine Vorbehandlung mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin erhalten haben	15,7%			
Anteil der Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine 2nd-line Behandlung erhalten	60,1%	79,5%		
Anzahl der Patienten, die eine Vorbehandlung mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin erhalten haben	3.419	8.531		

Tabelle 3-19: Überblick über die Berechnung der GKV-Zielpopulation für Ramucirumab

Variable/Population	Wert/Anteil	Anzahl der Patienten	Referenz
Neuerkrankungen Patienten C18-21 in 2014		Männer: 35.500 Frauen: 28.400 Gesamt: 63.900	[16]
Patienten C18-20	Männer: 97,9% Frauen: 96,1%	Männer: 34.755 Frauen: 27.292 Gesamt: 62.047	[38]
Inzidenz Neuerkrankungen: Neuerkrankungen UICC IV	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 17,5%-24,3%	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 10.858 – 15.077	[42-49]
Inzidenz Progress: Patienten in UICC-Stadien I-III mit Progress		Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 4.896 – 14.640	[22-25,50-55]
Gesamtinzidenz UICC- Stadium IV pro Jahr		Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 15.754 - 29.717	
Mediane Überlebenszeit mKRK	27,9 Monate (2,3 Jahre)		[57]
Prävalenz	= Gesamtinzidenz UICC- Stadium IV pro Jahr × mediane Überlebenszeit mKRK	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 36.234 -68.349	
Patienten die eine Erstlinien- Therapie aus einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab erhalten	15,7%	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 5.689 – 10.731	[35]
Patienten mit einer Erstlinien-Therapie bestehend aus einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten	60,1% - 79,5%	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 3.419 – 8.531	[35]
GKV-Patienten	85,7%	Gesamt (Untergrenze- Obergrenze): 2.930 – 7.311	[58-59]

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.

Das gemeinsam von RKI und GEKID herausgegebene Buch "Krebs in Deutschland 2009/2010" von 2013 [16] berichtet Prognosewerte für die Erkrankungsraten und -fallzahlen

für Darmkrebs (ICD-10 C18-C21) für Männer und Frauen für das Jahr 2014 (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-20). Auf eine Prognose der Sterberaten und –fälle, sowie der 5-Jahres-Prävalenz wird in der zuvor genannten Publikation verzichtet.

Tabelle 3-20: Epidemiologische Maßzahlen und Prognose für 2014 für Deutschland (ICD-10 C18-C21) [16]

	2010		Prognose für 2014		
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Neuerkrankungen	33.800	28.620	35.500	28.400	
rohe Erkrankungsrate ¹	84,3	68,7	89,5	68,9	
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	57,8	36,8	56,2	34,9	

¹ je 100.000 Personen

Die Prognose wurde nach Ermittlung linearer Trends der geschätzten alters-, geschlechts- und lokalisationsspezifischen (logarithmierten) Erkrankungsraten für Deutschland über die letzten zehn Jahre und Fortsetzung dieser Trends bis ins Jahr 2014 unter Verwendung der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes durchgeführt [16].

Dabei zeigt sich eine leichte Zunahme der Neuerkrankungen bei Männern und minimaler Abnahme bei Frauen, eine Zunahme der rohen Erkrankungsrate bei Männern und praktischer Konstanz bei Frauen, und eine Abnahme der altersstandardisierten Erkrankungsrate bei Männern und Frauen.

Da in öffentlich zugänglichen nationalen Dokumenten keine weiteren Prognosedaten für den Darmkrebs über die nächsten fünf Jahre hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz gefunden wurden, wurde auf Daten des GLOBOCAN-Projekts zurückgegriffen [60-61]. Das Ziel des GLOBOCAN-Projekts ist die Bereitstellung aktueller Schätzungen zu Inzidenz, Mortalität und Prävalenz für die häufigsten Krebsarten auf nationaler Ebene weltweit für das Jahr 2012. Die Daten zu Inzidenz und Mortalität für Deutschland basieren auf den Daten der regionalen Krebsregister und der amtlichen Todesursachenstatistik.

Das GLOBOCAN-Projekt erlaubt die Prognose von Inzidenz und Mortalität für ein bestimmtes Land oder eine Region für die Jahre von 2015 bis 2030 in 5-Jahres-Schritten. Hierfür werden die altersspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten des Jahres 2012 mit den erwarteten Populationsgrößen der entsprechenden Jahre multipliziert. Die vorausgesagten Populationsgrößen sind den "World population prospects, the 2012 revision" der Vereinten Nationen entnommen [62]. Die altersspezifischen Raten sind in zehn Altersgruppen aufgeteilt. Für Deutschland ergeben sich für die Inzidenz und Mortalität des Kolorektalkarzinoms für die Jahre 2015 und 2020 folgende Werte:

² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

Tabelle 3-21: Geschätzte Zahl an Neuerkrankungen und Todesfällen für Darmkrebs für die Jahre 2015 und 2020, basierend auf Daten aus 2012 [61]

	Geschätzte Zahl an Neuerkrankungen		Geschätzte Todesfäl	le
Jahr	Männer	Frauen	Männer	Frauen
2012	36.567	27.005	13.464	12.009
2015	39.114	28.475	14.671	12.861
2020	41.951	29.734	15.847	13.533

Auch hier ist eine Zunahme der geschätzten Neuerkrankungen, als auch der Todesfälle zu verzeichnen. Die altersspezifischen Erkrankungsraten liegen in den älteren Altersgruppen deutlich höher als in den jungen (siehe Abbildung 3-4): Über die Hälfte der an Darmkrebs erkrankten ist älter als 70 Lebensjahre, nur 10% sind jünger als 55. Da der aktuelle demographische Wandel zu einer Zunahme der über 65-Jährigen führt, bei gleichzeitiger Abnahme der unter 65-Jährigen (siehe Tabelle 3-22), kann bei gleichbleibenden - bis zu einem gewissen Maß auch bei sinkenden - altersstandardisierten Neuerkrankungsraten, mit einer Zunahme der absoluten Zahl an Neuerkrankungen gerechnet werden.

Tabelle 3-22: Bevölkerungsvorausberechnung bei Verwendung des Modells "Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung (G1-L1-W1)" [63]

	Altersgruppe				
Jahr	<20	20-64	≥65	Gesamt	
2010	15,0	49,7	16,8	81,5	
2015 ¹	14,6	49,4	17,3	81,3	
2020¹	14,3	48,8	18,3	81,4	

¹ Die Verwendung alternativer von Destatis zur Verfügung gestellter Modelle hat zu marginalen Unterschieden in der Vorausberechnung geführt, die die relativen Bevölkerungsanteile nicht verändert haben.

Da die geschätzte absolute Zahl an Neuerkrankungen stärker steigt als die der Todesfälle, und da die altersstandardisierten Sterberaten rückläufig sind (siehe Abbildung 3-3), kann somit von einem Anstieg der Prävalenz der an Darmkrebs erkrankten Patienten über die kommenden Jahre ausgegangen werden.

Bezüglich der Prävalenz der Patienten mit metastasiertem Darmkrebs stehen sich zwei Prozesse gegenüber: zum einen die durch verstärkte Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen, sowie verbesserter Therapieangebote und damit einhergehender höherer Heilungschancen bedingte potentielle Verschiebung der UICC-Stadienverteilung in Richtung niedrigerer Stadien; zum anderen, wiederum bedingt durch ein verbessertes Therapieangebot und dadurch erhöhte Überlebenszeiten im metastasierten Stadium (siehe Tabelle 3-6), eine Zunahme der Patienten in UICC-Stadium IV. Der Einfluss dieser gegenläufigen Prozesse auf die Anzahl der Patienten in UICC-Stadium IV ist nicht abschätzbar.

Ein Blick auf die UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose der vergangenen Jahre [23-25] offenbart, dass die relativen Anteile der Stadien in etwa konstant geblieben sind (siehe Abbildung 3-6). Somit kann bei einem Anstieg der Prävalenz des Kolorektalkarzinoms auch von einem Anstieg der Prävalenz der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ausgegangen werden.

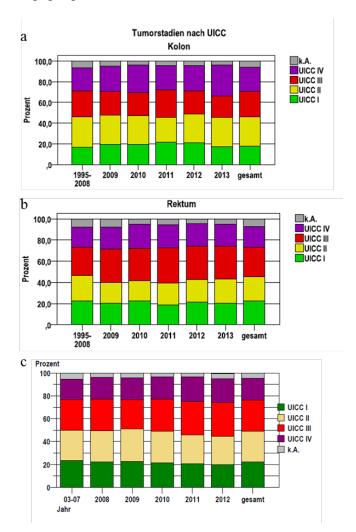


Abbildung 3-6: Übersicht über die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Kolonkarzinoms (a), Rektumkarzinoms (b) und Kolorektalkarzinoms (c) der vergangenen Jahre [23-25]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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®)	3.419 bis 8.531	(3.419 bis 8.531) × 85,70% = 2.930 bis 7.311

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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.

Die Herleitung der Zielpopulation wurde im vorhergehenden Abschnitt vorgenommen (für eine Zusammenfassung siehe Tabelle 3-19).

In Deutschland sind 85,70% der Gesamtbevölkerung bei der GKV versichert [58-59]. Es wird angenommen, dass für die gesamte Indikation von Ramucirumab zwischen Privat-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Daraus ergibt sich eine Spanne von 2.930 bis 7.311 GKV-Patienten in der Zielpopulation ([3.419 bis 8.531] × 85,70%).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: 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
FOLFIRI+Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	gering	2.930 bis 7.311

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin zugelassen [36]. Grundlage waren die Ergebnisse der RAISE Zulassungsstudie, einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie für mKRK-Patienten im Stadium IV, die eine Vortherapie bestehend aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten. In dieser wurde Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu Placebo mit FOLFIRI untersucht. Im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) wird laut S3 Leitlinie, sobald Fernmetastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung vorliegen, ein palliativer Ansatz empfohlen [12]. Die Ergebnisse der RAISE-Studie werden daher übertragbar auf die Zielpopulation angesehen.

Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4A konnte für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ein Zusatznutzen für die Ramucirumab-Gruppe gezeigt werden. In der Gesamtbetrachtung werden die positiven Effekte zur Mortalität und Morbidität unter Berücksichtigung der negativen Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.

Von einer Behandlung mit Ramucirumab können sämtliche Patienten der Zielpopulation von Ramucirumab profitieren. Die Anzahl von 2.930 bis 7.311 Patienten entspricht daher der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten <u>3.2.1</u> und <u>3.2.2</u> verwendeten Informationen wurden der aktuell gültigen deutschen Leitlinie, den darin zitierten Quellen sowie weiteren, durch Handsuche identifizierten, wissenschaftlichen Originalpublikationen, Übersichtsartikeln und krankheitsspezifischen Publikationen und Beschreibungen entnommen (Links zu relevanten Internetseiten befinden sich in der Referenzliste). Die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie wurde über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (<u>www.awmf.org</u>) bezogen; weitere Informationen über die bei der Behandlung des Kolorektalkarzinoms eingesetzten Arzneimittel stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (bezogen über <u>www.fachinfo.de</u>). Zudem wurden Therapieoptionen anhand der DGHO-, ESMO- und NCCN-Guidelines sowie ausgewählter Publikationen dargestellt. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.3 – 3.2.5

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz des kolorektalen Karzinoms, sowie dessen zukünftiger Entwicklung, in Deutschland angeben zu können, wurden die aktuellsten Bericht des RKI und GEKID "Krebs in Deutschland" bzw. "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland" herangezogen, sowie Datenbankabfragen bei GEKID, DKFZ und GLOBOCAN durchgeführt [16,27,37,61].

Die Berechnung der Anzahl der relevanten GKV-Patienten erfolgte auf Basis der Prävalenzund Inzidenzzahlen des RKI sowie auf Basis von Berichten der epidemiologischen Krebsregister und ausgewählter klinischer Krebsregister Deutschlands. Um valide Informationen über die UICC-Stadienverteilung beim kolorektalen Karzinom zu erhalten, wurde im Mai 2015 eine strukturierte Recherche in allen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland durchgeführt. Zunächst wurden auf der Internetseite der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland (www.gekid.de) alle relevanten Register in Deutschland identifiziert. Schließlich wurden alle aktuellen Berichte der Krebsregister über die Häufigkeit von Krebs in den entsprechenden Bundesländern gesichtet. Zusätzlich wurden alle epidemiologischen Krebsregister individuell angeschrieben, um den aktuellsten verfügbaren Datenstand zu erfahren und zu beziehen. Für die Berechnung der KRK-Patienten in den UICC-Stadien I-III, die in ihrem Krankheitsverlauf metachrone Fernmetastasen entwickeln, wurden Veröffentlichungen ausgewählter deutscher klinischer Krebsregister herangezogen, sowie eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Literaturrecherche wurde im April-Mai 2015 in den Datenbanken und Suchmaschinen Medline, Google Scholar und Google durchgeführt. Gesucht wurde nach unterschiedlichen Kombinationen der Begriffe "Kolorektalkarzinom" in Verbindung mit "Metastasen" und/oder "Progress", sowie deren relevanter Synonyme – bei der Suche wurde nach möglichst hoher Sensitivität gestrebt. Identifizierte Literaturstellen wurden anschließend gescreent, sowie Vorwärts- und Rückwärtssuchen relevanter Literaturstellen mittels Google Scholar oder händisch durchgeführt. Referenzen wurden nicht verwendet, sofern die Progressdaten nicht für alle Fernmetastasen berichtet wurden, sondern lediglich für eine bestimme Lokalisation (bspw. Leber oder Lunge); die Literaturstelle von mangelnder Aktualität war (publiziert vor dem Jahr 2000); oder es sich um Einzelfallstudien oder tierexperimentelle Studien handelte.

Zur Bestimmung der Anteile der Chemotherapielinien und des Anteils an Patienten, die nach einer Erstlinienbehandlung eine Zweitlinienbehandlung beginnen, wurde eine Registerstudie in Auftrag gegeben, da eine bibliografische Literaturrecherche keine geeigneten Quellen identifizierte.

Weiterhin wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur als auch Daten der Krebsregister, veröffentlichter und weiterer zur Verfügung stehender Berichte inklusive vorhandener Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sowie deren Beschlüsse analysiert. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms bewertet.

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. AQUA Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Kolorektales Karzinom Abschlussbericht 2011. Verfügbar unter: http://www.sqg.de/sqg/downloads/entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf.
- 2. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2015 Systematisches Verzeichnis 2014. Verfügbar unter: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2015/systematik/x1gbp2015.zip.
- 3. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: World Health Organisation; 2016. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#!/IX.
- 4. Heinemann V, Engel J, Giessen C, Gross M, Kleespies A, Kolligs F, et al. Kolorektalkarzinom. Gastrointestinale Tumoren. 9., überarb. Aufl. ed: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München; 2013. p. 164-238.
- 5. Wittekind C. TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. ed. International Union against C, editor. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012. XIX, 295 S. p.
- 6. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczek B, Katalinic A, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. British journal of cancer. 2012;106(11):1875-1880.
- 7. Deutsche Krebshilfe e.V. Darmkrebs 2014. Verfügbar unter http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/006_0074.pdf.
- 8. Hauser H, Zitt M, Berger A, Herbst F, Heuberger A, Klimpfinger M, et al. Kolorektales Karzinom. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2010;8(2):42-59.
- 9. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044-2058.
- 10. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet. 2003;361(9368):1496-1501.
- 11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1625-1638.
- 12. AWMF. S3 Leitlinie Kolorektalkarzinom Version 1.1 Stand 2014. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/021-007OLl S3 KRK 2014-08.pdf.
- 13. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010;21(suppl 5):v70-v77.
- 14. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom 2009. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/D06-01C Vorlaeufiger Berichtsplan PET bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom.pdf.
- 15. Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, Windisch F. Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung 2009. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta217_bericht_de.pdf.

- 16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010 2013. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile.
- 17. dkfz Deutsches Krebsforschungszentrum. Zahlen und Fakten zu Darmkrebs 2014. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: http://www.dkfz.de/de/presse/darmkrebs-zahlen-fakten.html.
- 18. Füreder T, Agis H, Kornek G, Scheithauer W. Kolorektalkarzinom. Wien Klin Wochenschr Educ. 2012;7(2):77-91.
- 19. Schulthess G, Kolyvanos Naumann U, Käser L, Vetter W. Kolorektales Karzinom. PRAXIS. 2005;94(44):1705-1712.
- 20. Reinacher-Schick A. Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Der Gastroenterologe. 2008;3(2):135-143.
- 21. Reinacher-Schick A, Pohl M, Schmiegel W. Die medikamentöse Therapie des kolorektalen Karzinoms. Der Internist. 2009;50(11):1239-1252.
- 22. Tumorregister München. Überleben C18-C20: Darmtumor. 2014. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C1820G.pdf.
- 23. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO). Qualitätsbericht Onkologie 2013. 2013. Verfügbar unter: http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/(S(ilgr54lbld2cughe5nh4jqkt))/uploads/Sachbericht_2013.pdf.
- 24. Tumorzentrum Chemnitz e.V. Kolorektale Karzinome C18-C21. 2015. Verfügbar unter: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-21_c.pdf.
- 25. Südwestsächsisches Tumorzentrum Zwickau e.V. Kolorektale Karzinome C18-C21. 2015. Verfügbar unter: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-21_z.pdf.
- 26. Berrino F, Brown C, Möller T, Sobin L, Faivre J. ENCR Recommendations Condensed TNM for Coding the Extent of Disease. 2002. Verfügbar unter: http://www.encr.eu/images/docs/recommendations/extentofdisease.pdf.
- 27. dkfz Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst. Darmkrebs 2015. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/index.php.
- 28. Brenner H, Hoffmeister M. Darmkrebsfrüherkennung: Evidenz und Umsetzung. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2014;57(3):302-306.
- 29. Schäfer M, Altenhofen L, Stillfried DGv. Darmkrebsprävention: Teilnahmeraten stagnieren mehr Information erforderlich. Dtsch Arztebl International. 2012;109(11):528-530.
- 30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Kolonkarzinom 2012. Verfügbar unter: https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom.
- 31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Rektumkarzinom 2012. Verfügbar unter: https://www.dghoonkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom.
- 32. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). Colon Cancer. Version 2.2016. 2016. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- 33. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). Rectal Cancer. Version 1.2016. 2016. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

- 34. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25(suppl 3):iii1-iii9.
- 35. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom. Sonderauswertung. Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab. Datenstand 31.03.2015. 2015.
- 36. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.
- 37. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Detuschland e.V. (GEKID). GEKID-Atlas Stand Dezember 2014. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/.
- 38. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten 2015. Aufgerufen am: 12.05.2015. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage node.html.
- 39. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Regorafenib (Stivarga®). Modul 3 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/2013-09-30_Modul3_Regorafenib_mCRC.pdf.
- 40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Aflibercept (Zaltrap®). Modul 3 A. Metastasiertes Kolorektalkarzinom 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-233/2013-03-01_Modul3_Aflibercept.pdf.
- 41. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/04/300/001. Stand Oktober 2015.
- 42. Krebsregister Bremen. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014. Verfügbar unter: http://134.102.3.71/data/jahresberichtbkr2014.pdf.
- 43. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2014 für das Diagnosejahr 2011. 2014. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-rheinland-
- <u>pfalz.de/typo3temp/secure_downloads/23033/0/df68578c03365804e30c0d7be645b985a8bcbc_ed/Krebs_in_RLP_2011.pdf.</u>
- 44. Krebsregister Schleswig-Holstein Institut für Krebsepidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 10. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. 2014. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
- 45. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). UICC-Stadienverteilung des Darmkrebses bei Erstdiagnose für das Jahr 2012 (persönliche Kommunikation). 2015.
- 46. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. UICC-Stadienverteilung des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose für das Jahr 2012 (persönliche Kommunikation). 2015.
- 47. Hamburgisches Krebsregister. UICC-Stadienverteilung des Darmkrebses bei Erstdiagnose für die Jahre 2010-2012 (persönliche Kommunikation). 2015.
- 48. Krebsregister Hessen. UICC-Stadienverteilung des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose für das Jahr 2011 (persönliche Kommunikation). 2015.

- 49. Krebsregister Saarland. UICC-Stadienverteilung des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose für die Jahre 2008-2012 (persönliche Kommunikation). 2015.
- 50. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(23):2343-2351.
- 51. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, et al. Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. Annals of surgical oncology. 2015;22(2):520-527.
- 52. Rasanen M, Carpelan-Holmstrom M, Mustonen H, Renkonen-Sinisalo L, Lepisto A. Pattern of rectal cancer recurrence after curative surgery. Int J Colorectal Dis. 2015;30(6):775-785.
- 53. Clauer U, Schafer J, Roder J. Morbidität, Mortalität und Analyse prognostischer Faktoren beim kolorektalen Karzinom. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. 2014;56(6):561-569.
- 54. van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, van Herk-Sukel MPP, van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. Cancer Epidemiology. 2014;38(4):448-454.
- 55. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. The British journal of surgery. 2006;93(9):1115-1122.
- 56. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. American journal of epidemiology. 1980;112(5):707-723.
- 57. Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO). Das kolorektale Karzinom Versorgungsforschung und Versorgungsrealität in onkologischen Praxen. Jahrestagung der DGHO; Hamburg2014.
- 58. PKV Verband der Privaten Krankenversicherung. Pressemitteilung 2015. Aufgerufen am: 21.01.2016. Verfügbar unter: https://www.pkv.de/presse/pressemitteilungen/2015/0313-pkv-geschaeftszahlen-2014/.
- 59. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Online-Datenbank 2015. Aufgerufen am: 27.01.2016. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de.
- 60. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-386.
- 61. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr.
- 62. United Nations DoEaSA, Population Division World Population Prospects: The 2012 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. ST/ESA/SER.A/336. 2013. Verfügbar unter: http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Volume-I_Comprehensive-Tables.pdf.
- 63. Statistisches Bundesamt (Destatis). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland 2015. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/.

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 3-25 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 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener	in Zyklen	9 (1-26) Zyklen (davon 8 (1-26) Zyklen mit Ramucirumab) (maximale Zyklenzahl 26 pro Jahr)	Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Placebo	Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	in Zyklen	8 (1-26) Zyklen (maximale Zyklenzahl 26 pro Jahr)	Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus

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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation wird die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt. Die Anzahl der Behandlungen ergibt sich aus der durchschnittlichen Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie RAISE [1]. FOLFIRI wurde im FOLFIRI-Arm im Median über 18,3 Wochen in 8 Zyklen verabreicht. Patienten im FOLFIRI+Ramucirumab-Arm erhielten im Median 9 Zyklen über 20,4 Wochen. Da eine Anpassung der Therapie möglich war, wurde Ramucirumab im Median nur in 8 der 9 Zyklen verabreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-25). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit	in Zyklen	27 (3-78) (3 Tage × 9 (1-26) Zyklen)
+ Ramucirumab 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Placebo	Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	in Zyklen	24 (3-78) (3 Tage × 8 (1-26) Zyklen)

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.

Das FOLFIRI-Therapieregime wird über 48 Stunden verabreicht. Die Gabe von 180 mg/m² Irinotecan über 90 Minuten erfolgt parallel zur Gabe von 400 mg/m² Folinsäure über 120 Minuten. Einer Bolusinfusion von 400 mg/m² 5-FU folgt eine Infusion von 2.400 mg/m² 5-FU über 46 bis 48 Stunden. Ramucirumab+Placebo wird vor dem FOLFIRI-Regime in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht durch eine Infusion über 60 Minuten verabreicht. Rein rechnerisch ergibt sich dadurch eine Behandlungsdauer von 49 bis 51 Stunden (drei Tage). Jedoch ist eine solche mechanistische Rechnung aufgrund zusätzlicher Zeiten (z. B. das Wechseln der verschiedenen Infusionen) nicht realistisch, und es werden in der vorliegenden Berechnung für die beiden Therapieregime jeweils drei Tage angesetzt. Durch die unterschiedliche Anzahl der Zyklen (siehe Tabelle 3-26) ergeben sich durchschnittlich 27 Behandlungstage im Jahr für die Therapie mit Ramucirumab und 24 Behandlungstage für die Vergleichstherapie FOLFIRI.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 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 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzi nom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangen er Therapie mit	27 (3-78) (3 Tage × 9 (1- 26) Zyklen)	5- Fluorouracil: 400 mg/m² + 2.400 mg/m² Folinsäure: 400 mg/m² Irinotecan: 180 mg/m²	5-Fluorouracil: 25.200 (2.800-72.800) mg/m ² Folinsäure: 3.600 (400-10.400) mg/m ² Irinotecan: 1.620 (180-4.680) mg/m ² Ramucirumab: 64 (8-208) mg/kg
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Placebo	Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin .	24 (3-78) (3 Tage × 8 (1- 26) Zyklen)	5- Fluorouracil: 400 mg/m ² + 2.400 mg/m ² Folinsäure: 400 mg/m ² Irinotecan: 180 mg/m ²	5-Fluorouracil: 22.400 (2.800-72.800) mg/m ² Folinsäure: 3.200 (400-10.400) mg/m ² Irinotecan: 1.440 (180-4.680) mg/m ²

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der verwendeten Dosis der einzelnen Bestandteile der Kombinationschemotherapie und der durchschnittlichen Anzahl der Behandlungen in der Zulassungsstudie RAISE [1] (siehe Tabelle 3-25).

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI und die Vergleichstherapie FOLFIRI werden in einer auf die Körperoberfläche, bzw. 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.

Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie und die durch Körpergewicht und Körperoberfläche individuelle Medikation ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD nicht geeignet. Um eine übersichtlich Darstellung des Verbrauchs und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit von Körperoberfläche und Körpergewicht verwendet. Im weiteren Verlauf der Berechnungen wird die durchschnittliche Dosierung des betroffenen Patientenkreises für einen Standardpatienten mit einer Größe von 1,69 m und einem Gewicht von 77,1 kg angegeben. Größe und Gewicht basieren auf aktuellen Daten des Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes und entsprechen den durchschnittlichen Werten von Männern und Frauen im Alter von 70 bis 75 Jahren, dem mittleren Erkrankungsalter für Darmkrebs (Männer: 71 Jahre, Frauen: 75 Jahre [2]).

Die für die Dosierung des FOLFIRI-Regimes benötigte Körperoberfläche wurde mit Hilfe der DuBois-Formel berechnet [3].

Körperoberfläche (m²) = $0.007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0.425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0.725}$

Somit ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,88 m².

Bei den verwendeten Wirkstoffen handelt es sich um parenterale Arzneimittel, die nach Herstellung der Infusionslösung nur begrenzte Zeit verwendbar sind. Nicht verwendete Restmengen der Lösung sind zu verwerfen. Der Durchschnittsverbrauch pro Patient wurde im Folgenden für die in der RAISE-Studie beobachtete mediane Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.3.1), sowie standardisiert auf ein Jahr berechnet.

Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ¹ (DDD; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzi nom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangen er Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und	27 (3-78) (3 Tage × 9 (1- 26) Zyklen)	5- Fluorouraci l: 5.264 mg (752 mg + 4.512 mg) Folinsäure: 752 mg Irinotecan: 338,4 mg Ramucirum ab: 616,8 mg	5-Fluorouracil: 47.376 (5.264-136.864) mg Folinsäure: 6.768 (752-19.552) mg Irinotecan: 3.045,6 (338,4-8.798,4) mg Ramucirumab: 4.934,4 (616,8-16.036,8) mg
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) + Placebo	einem Fluoropyrimidin	24 (3-78) (3 Tage × 8 (1- 26) Zyklen)	5- Fluorouraci l: 5.264 mg (752 mg + 4.512 mg) Folinsäure: 752 mg Irinotecan: 338,4 mg	5-Fluorouracil: 42.112 (5.264-136.864) mg Folinsäure: 6.016 (752-19.552) mg Irinotecan: 2.707,2 (338,4-8.798,4) mg

¹ enstpricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch (Spanne) eines Durchschnittspatienten (Größe: 1,69 m; Gewicht: 77,1 kg; Körperoberfläche: 1,88 m²)

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

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-29: 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 und Preis je mg	
Ramucirumab 10	DFL (N1)	3.143,94 €	2.933,36 €	
mg/ml ^a	500 mg/50		(176,28 €, 1,77 €)	
	ml		5,93 € mg	
5-Fluorouracil ^b	ILO (N1)	33,69 €	28,04 €	
	5.000 mg/100		(1,77 € 1,80 €)	
	ml		0,01 € mg	
	Festbetrag			
Folinsäure ^b	ILO (N1)	371,79 €	370,02 €	
	1000 mg/10		(1,77 €)	
	ml		0,37 € mg	
	Festbetrag			
Irinotecan ^b	IFK (N1)	489,33 €	453,31 €	
	300 mg/15		(34,25 € 1,77 € 29,36 €)	
	ml		1,51 € mg	

Quelle: Lauer-Taxe, www.lauer-fischer.de [4], Stand: 18.02.2016^a bzw. 01.12.2015^b

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Ramucirumab wurden, ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis und der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB 2012) und der AMPreisV 2013 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 (siehe Tabelle 3-30). Ein Abzug nach § 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a gilt jedoch nicht für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund § 35 oder § 35a SGB V festgesetzt ist. Darüber hinaus gewährte Rabatte des Herstellers wurden ebenfalls berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Kosten pro mg dargestellt.

Tabelle 3-30: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Ramucirumab

Produkt PZN	Ramucirumab, 100 mg 10852282	Ramucirumab, 500 mg 10852299
Herstellerabgabepreis, HAP	503,65 €	2.518,25 €
Großhandelsaufschlag, prozentual 3,15%	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 § 130 a (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 €

Zur Ermittlung der Therapiekosten von Ramucirumab und der ZVT wurde der günstigste Preis je Einheit ermittelt. Bei Produkten mit Festbetrag (5-FU und Folinsäure) wurde dieser bei der Berechnung verwendet.

Die zugrunde gelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen [4].

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das FOLFIRI-Regime ergeben sich folgende Arzneimittelkosten für 5-FU, Folinsäure und Irinotecan.

Tabelle 3-31: Berechnung der Therapiekosten im Median und standardisiert auf ein Jahr

Wirkstoff	Menge (mg)	Preis je mg	Gesamtpreis je Therapie
5-Fluorouracil	•		
median (8 Zyklen = 47.376 mg)	47.376	0,01 €	473,76 €
standardisiert auf 1 Jahr (26 Zyklen = 136.864 mg)	136.864		1.368,64 €
Folinsäure			
median (8 Zyklen = 6.768 mg)	6.768	0,37 €	2.504,16 €
standardisiert auf 1 Jahr (26 Zyklen = 19.552 mg)	19.552		7.234,24 €
Irinotecan			
median (8 Zyklen 3.045,6 mg)	3.045,6	1,51 €	4.598,86 €
standardisiert auf 1 Jahr (26 Zyklen = 8.798,4 mg)	8.798,4		13.285,58 €
FOLFIRI			
Gesamtkosten FOLFIRI median (FOLFIRI-Arm: 8 Zyklen)			6.734,88 €
Gesamtkosten FOLFIRI median (FOLFIRI+Ramuriumab-Arm: 9 Zyklen)			7.576,78 €
Gesamtkosten FOLFIRI standardisiert auf 1 Jahr			21.888,46 €
Ramucirumab			
median (8 Zyklen = 4.934,4 mg)	4.934,4	5,93 €	29.260,99 €
standardisiert auf 1 Jahr (26 Zyklen = 16.036,8 mg)	16.036,8		95.098,22 €
FOLFIRI+Ramucirumab			
Gesamtkosten FOLFIRI+RAM median			36.837,77 €
Gesamtkosten FOLFIRI+RAM standardisiert auf 1 Jahr			116.986,69 €

Tabelle 3-32: Kosten der Medikamente pro Milligramm und pro Zyklus

Wirkstoff	Preis je mg (€)	Menge pro Zyklus (mg)	Preis pro Zyklus (€)
5-Fluorouracil	0,01	5.264,0	52,64
Folinsäure	0,37	752,0	278,24
Irinotecan	1,51	338,4	510,98
FOLFIRI	-	-	841,86
Ramucirumab	5,93	616,8	3.657,62
FOLFIRI+Ramucirumab	-	-	4.499,49

Für die Therapie mit FOLFIRI+Ramucirumab ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 4.499,49 € pro Zyklus. Die Kosten eines Zyklus FOLFIRI entsprechen 841,86 € (siehe Tabelle 3-32). Somit ergeben sich im Median für eine FOLFIRI-Ramucirumab-Behandlung Kosten in Höhe von 36.837,77 € (8 Zyklen FOLFIRI+Ramucirumab + 1 Zyklus FOLFIRI), und für eine Behandlung mit FOLFIRI Kosten in Höhe von 6.734,88 € (8 Zyklen FOLFIRI). Standardisiert auf ein Jahr (26 Zyklen) betragen die Arzneimittelkosten für FOLFIRI+Ramucirumab 116.986,69 € die Kosten für FOLFIRI belaufen sich auf 21.888,36 €

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 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 3-33 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 Fachoder 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 zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	
Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit	Herstellung monoklonale Antikörper	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr: 26	
+ Irinotecan)	Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) (EBM 01512)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26	
	Тиоторуппиши	Ramucirumab: Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26	
			Ramucirumab: Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Urinteststreifen (Proteinurie)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26	
	5-Fluorouracil: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26		
		Folinsäure: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		Irinotecan: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Kreatinin, Harnstoff (EBM 32065, 32066, Jaffé- Methode)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Prämedikation Histamin H ₁ -Antagonist Diphenydramine	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Prämedikation Antiemetikum Ondansetron (Serotonin 5-HT ₃ - Antagonist)	10	median: 80 standardisiert auf 1 Jahr =260
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	2	median: 16 standardisiert auf 1 Jahr =26
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan)	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress	Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) (EBM 01512)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
	Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem	Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
	Fluoropyrimidin.	Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Urinteststreifen (Proteinurie)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		5-Fluorouracil: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Folinsäure: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Irinotecan: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Retentionswerte: Kreatinin, Harnstoff (EBM 32065, 32066, Jaffé- Methode)	1	median: 8 standardisiert auf 1 Jahr =26
		Prämedikation Antiemetikum Ondansetron (Serotonin 5-HT3- Antagonist)	10	median: 80 standardisiert auf 1 Jahr =260

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	2	median: 16
				standardisiert auf 1 Jahr =26

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformationen der verwendeten Arzneimittel ermittelt [5-8].

Die Fachinformation von Irinotecan empfiehlt die wöchentliche Untersuchung des kompletten Blutbildes. Außerdem sollte vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus Leberfunktionstest durchgeführt werden und vor jeder Behandlung mit Irinotecan eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika erfolgen [6]. Bei der Behandlung des Zytostatika-induzierten Erbrechens werden vorrangig Serotonin-5-HT₃-Antagonisten eingesetzt [9].

Die Fachinformation von 5-FU empfiehlt die regelmäßige Erstellung eines Blutbildes einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder 5-FU-Gabe. Die Retentionsund Leberwerte sollten therapiebegleitend ermittelt werden [5].

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H₁-Antagonisten empfohlen; die Fachinformation empfiehlt hier Diphenhydramin. Weiterhin müssen Patienten hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden, wofür Urinteststreifen verwendet werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-33 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 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Leistung	Kosten je Zyklus	median	standardisiert
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI) Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach	Herstellung monoklonale Antikörper Einzelleistung Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe 5-FU	71,00 € 81,00 €	568,00 € 729,00 €	1.846,00 € 2.106,00 €
	vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	Einzelleistung Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe Folinsäure Einzelleistung	81,00 €	729,00 €	2.106,00 €
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe Irinotecan Einzelleistung	81,00 €	729,00 €	2.106,00 €
		Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) EBM 015122 Einzelleistung	144,22 €	1.297,98 €	3.749,72 €
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) Einzelleistung	0,60 €	5,40 €	15,60 €
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) Einzelleistung	0,60 €	5,40 €	15,60 €
		Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück Einzelleistung	0,19 €	1,68 €	4,84 €
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) Einzelleistung	1,10 €	19,80 €	57,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Leistung	Kosten je Zyklus	median	standardisiert
		Leberwerte			
		EBM 32058: Bilirubin	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		Einzelleistung EBM 32059 Bilirubin direkt	0,80 €	7,20 €	20,80 €
		Einzelleistung EBM 32068: AP Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		EBM 32069: GOT (AST) Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		EBM 32070: GPT (ALT) Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		EBM 32071: gamma-GT Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		EBM 32435: Albumin Einzelleistung	3,40 €	30,60 €	88,40 €
		Retentionswerte			
		Kreatinin EBM 32066 Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		Harnstoff EBM 32065 Einzelleistung	0,25 €	2,25 €	6,50 €
		Prämedikation			
		Ondansetron (Serotonin 5-HT ₃ - Antagonist)	5,72 €	515,01 €	1.487,81 €
		Diphenhydramin (Histamin H ₁ - Antagonist)	0,13 €	1,03 €	3,35 €
		Summe	472,51 €	4.654,85 €	13.652,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Leistung	Kosten je Zyklus	median	standardisiert
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe 5-FU Einzelleistung Herstellung Zytostatika,	81,00 € 81,00 €	648,00 € 648,00 €	2.106,00 € 2.106,00 €
	während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem	Hilfstaxe Folinsäure Einzelleistung Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	81,00 €	648,00 €	2.106,00 €
	Fluoropyrimidin.	Irinotecan Einzelleistung Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) EBM	144,22 €	1.153,76 €	3.749,72 €
		O15122 Einzelleistung Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	0,60 €	4,80 €	15,60 €
		Einzelleistung Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) Einzelleistung	0,60 €	4,80 €	15,60 €
		Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück Einzelleistung	0,19 €	1,49 €	4,84 €
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) Einzelleistung	1,10 €	17,60 €	57,20 €
		EBM 32058: Bilirubin Einzelleistung	0,25 €	2,00€	6,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Leistung	Kosten je Zyklus	median	standardisiert
		EBM 32059 Bilirubin direkt Einzelleistung	0,80 €	6,40 €	20,80 €
		EBM 32068: AP Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		EBM 32069: GOT Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		EBM 32070: GPT (ALT) Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		EBM 32071: gamma-GT Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		EBM 32435: Albumin Einzelleistung	3,40 €	27,20 €	88,40 €
		Retentionswerte			
		Kreatinin EBM 32066 Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		Harnstoff EBM 32065 Einzelleistung	0,25 €	2,00 €	6,50 €
		Prämedikation			
		Ondansetron (Serotonin 5-HT ₃ -Antagonist)	5,72 €	515,01 €	1.487,81 €
		Summe	401,38 €	3.689,06 €	11.803,47 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der mechanisierte vollständige Blutstatus (EBM 32122) beinhaltet die Ermittlung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie die Zählung der Erythrozyten, der Leukozyten, der Thrombozyten und die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten.

In der Fachinformation von Irinotecan wir die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Der Festbetrag der 240 mg Packung eines Serotonin-5-HT₃ Antagonisten (Ondansetron 8 mg) entspricht 173,44 € (Stand: 01.12.2015) [4]. Nach Abzug des Apothekenabschlags ergibt sich ein Preis von 171,67 € für 30 Tabletten. Die Fachinformation von Ondansetron empfiehlt die Gabe von 8 mg Ondansetron 1-2 Stunden vor der Chemotherapie und anschließend alle 12 Stunden morgens und abends eine Tablette für bis zu fünf Tage. Pro Zyklus werden somit 10 Tabletten benötigt [10]. Bei einem Preis von 5,72 €pro Tablette ergeben sich somit Kosten von 57,20 €pro Zyklus.

Die Bestimmung der Retentionswerte für die Überwachung der Nierenfunktion beinhaltet die Konzentrationsmessung von Harnstoff und Kreatinin im Blut (EBM 32065 und 32066).

Zur Überwachung der Leberfunktion werden unterschiedliche Laborwerte bestimmt (Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT), Albumin).

Die Fachinformation von Ramucirumab empfiehlt die Verabreichung eines Histamin-H₁-Antagonisten, z.B. Diphenhydramin, vor der Infusion von Ramucirumab. Die Fachinformation von Diphenhydramin geht von einer Dosierung von 50 mg Diphenhydramin aus, was einer Tablette entspricht. Folglich wird pro Behandlungszyklus eine Tablette Diphenydramin benötigt. Bei einem Preis von 0,13 €pro Tablette ergeben sich somit Kosten von 0,13 €pro Zyklus [4].

Zur Messung einer möglichen Proteinurie können Urinteststreifen verwendet werden.

Grundsätzlich könnten noch zusätzlich die Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen bei der Berechnung mit aufgenommen werden, die folgende Leistungen umfassen:

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

Diese Leistungen sollten jedoch unabhängig von einer Ramucirumab-Behandlung auch in der ZVT alleine zu erbringen sein und werden daher bei den zusätzlichen Kosten nicht gesondert berechnet. 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 [11].

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-33 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-34 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-23 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-24 (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 3-35: 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 bewer- tendes Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=2.930)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=7.311)
5-Fluorouracil	Erwachsene	Herstellung	Median		
+ Folinsäure + Irinotecan	Patienten mit einem	monoklonale Antikörper	568,00 €	1.664.240,00 €	4.152.648,00 €
(=FOLFIRI)	metastasierten	Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	
Ramucirumab	Kolorektalkarzi nom (mKRK)		1.846,00 €	5.408.780,00 €	13.496.106,00 €
	mit Tumorprogress	Herstellung	Median		
	während oder	Zytostatika, Hilfstaxe 5 FU	729,00 €	2.135.970,00 €	5.329.719,00 €
	nach vorausgegangen er Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und	Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	
			2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
		Herstellung	Median		
	einem	Zytostatika, Hilfstaxe Folinsäure Einzelleistung	729,00 €	2.135.970,00 €	5.329.719,00 €
	Fluoropyrimidin		standardisiert	auf 1 Jahr	
	•		2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
		Herstellung	Median		
		Zytostatika, Hilfstaxe	729,00 €	2.135.970,00 €	5.329.719,00 €
		Irinotecan	standardisiert	auf 1 Jahr	
		Einzelleistung	2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
		Praxisklinische	Median		
		Betreuung (>6 Stunden)	1.297,98 €	3.803.081,40 €	9.489.531,78 €
		EBM 015122	standardisiert	auf 1 Jahr	
		Einzelleistung	3.749,72 €	10.986.679,60 €	27.414.202,92 €
		Partielle	Median		
		Thromboplastinze it (PTT) (EBM	5,40 €	15.822,00 €	39.479,40 €
		32112)	standardisiert	auf 1 Jahr	
	Einzelleistung	15,60 €	45.708,00 €	114.051,60 €	
		Thromboplastinze	Median		
		it (TPZ) aus Plasma (EBM	5,40 €	15.822,00 €	39.479,40 €
		32113)	standardisiert	auf 1 Jahr	
		Einzelleistung	15,60 €	45.708,00 €	114.051,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewer- tendes Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=2.930)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=7.311)
		Vollständiger	Median		
		Blutstatus (EBM 32122) Einzelleistung	19,80 €	58.014,00 €	144.757,80 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			57,20 €	167.596,00 €	418.189,20 €
		(Proteinurie), 100 Stück	Median		
			1,68 €	4.910,09 €	12.251,77 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			4,84 €	14.184,72 €	35.394,01 €
		Leberwerte	Median		
			49,05 €	143.716,50 €	358.604,55 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			141,70 €	415.181,00 €	1.035.968,70 €
		Retentionswerte	Median		
			4,50 €	13.185,00 €	32.899,50 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			13,00 €	38.090,00 €	95.043,00 €
		Prämedikation	Median	<u> </u>	
			516,04 €	1.512.003,06 €	3.772.783,06 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			1.491,16 €	4.369.100,75 €	10.901.875,63 €
		Gesamt	Median	I	
			4.654,85 €	13.638.710,50 €	34.031.608,35 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			13.652,82 €	40.002.762,60 €	99.815.767,02 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewer- tendes Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=2.930)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=7.311)
5-Fluorouracil + Folinsäure	Erwachsene Patienten mit	Herstellung Zytostatika,	Median		
+ Irinotecan	Irinotecan einem	Hilfstaxe 5 FU	648,00 €	1.898.640,00 €	4.737.528,00 €
(=FOLFIRI) Ramucirumab	metastasierten Kolorektalkarzi	Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	
	nom (mKRK)		2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
	mit Tumorprogress	Herstellung	Median		
	während oder	Zytostatika, Hilfstaxe	648,00 €	1.898.640,00 €	4.737.528,00 €
	nach vorausgegangen	Folinsäure Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	
	er Therapie mit Bevacizumab,	Emzeneistung	2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
	Oxaliplatin und	Herstellung	Median		
	einem Fluoropyrimidin	Zytostatika, Hilfstaxe	648,00 €	1.898.640,00 €	4.737.528,00 €
		Irinotecan Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	
			2.106,00 €	6.170.580,00 €	15.396.966,00 €
		Praxisklinische	Median		
		Betreuung (>6 Stunden)	1.153,76 €	3.380.516,80 €	8.435.139,36 €
		EBM 015122 Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jah	
		Emzeneistung	3.749,72 €	10.986.679,60 €	27.414.202,92 €
		Partielle Thrombonlostings	Median	T	
		Thromboplastinze it (PTT) (EBM	4,80 €	14.064,00 €	35.092,80 €
		32112)	standardisiert	auf 1 Jahr	
		Einzelleistung	15,60 €	45.708,00 €	114.051,60 €
		Thromboplastinze	Median		
		it (TPZ) aus Plasma (EBM	4,80 €	14.064,00 €	35.092,80 €
		32113)	standardisiert	auf 1 Jahr	
		Einzelleistung	15,60 €	45.708,00 €	114.051,60 €
		Vollständiger	Median		
	Blutstatus (EBM 32122)	17,60 €	51.568,00 €	128.673,60 €	
	Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr		
		57,20 €	167.596,00 €	418.189,20 €	
		Urinteststreifen	Median	•	
		(Proteinurie), 100 Stück	1,49 €	4.364,53 €	10.890,47 €
		Einzelleistung	standardisiert	auf 1 Jahr	

Bezeichnung der Therapie (zu bewer- tendes Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatz- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=2.930)	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengrupp e insgesamt in Euro (n=7.311)
			4,84 €	14.184,72 €	35.394,01 €
		Leberwerte	Median		
			43,60 €	127.748,00 €	318.759,60 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			141,70 €	415.181,00 €	1.035.968,70 €
		Retentionswerte	Median		
			4,00 €	11.720,00 €	29.244,00 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			13,00 €	38.090,00 €	95.043,00 €
		Prämedikation	Median		
			515,01 €	1.508.979,30 €	3.765.238,11 €
			standardisiert	auf 1 Jahr	
			1.487,81 €	4.359.273,53 €	10.877.354,54 €
		Gesamt	Median		
			3.689,06 €	10.808.945,80 €	26.970.717,66 €
			standardisiert auf 1 Jahr		
			11.803,47 €	34.584.167,10 €	86.295.169,17 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit

Die ermittelten medianen Jahreskosten beziehen sich auf die in der Zulassungsstudie von Ramucirumab beobachtete durchschnittliche Anzahl der Zyklen bis zur Progression der Erkrankung oder zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [1]. Bei der Kombinationschemotherapie mit Ramucirumab wird von durchschnittlich neun Zyklen ausgegangen, wobei nur in acht Zyklen Ramucirumab verabreicht wurde, während die mit FOLFIRI behandelten Patienten durchschnittlich acht Zyklen erhielten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-23, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-24) 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 3-36: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a (n=2930)	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a (n=7311)
5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit	Median		
+ Folinsäure	einem metastasierten	41.492,62 €	121.573.376,60 €	303.352.544,82 €
+ Irinotecan (=FOLFIRI)	kolorektalen Karzinom (mKRK) mit	standardisiert auf 1 Jahr		
+ Ramucirumab	Tumorprogress während oder nach einer vorausgegangenen Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem	130.639,51 €	382.773.764,30 €	955.105.457,61 €
5-Fluorouracil		Median		
+ Irinotecan Bevacizumab, Oxa		11.265,84 €	33.008.911,20 €	82.364.556,24 €
		standardisiert auf 1 Jahr		
	Fluoropyrimidin.	33.691,93 €	98.717.354,90 €	246.321.700,23 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-22, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten Behandlungszeitraum und den laut Fachinformation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für die Behandlung eines Patienten mit FOLFIRI+Ramucirumab belaufen sich im median auf 41.492,62 € bzw. 130.639,51 € standardisiert auf 1 Jahr. Bei Berücksichtigung der errechneten Zielpopulation ergeben sich damit Gesamtausgaben für die GKV von 121.573.376,60 € bis 303.352.544,82 € im median bzw. standardisiert auf 1 Jahr von 382.773.764,30 € bis 955.105.457,61 €

Für die Therapie mit FOLFIRI fallen für jeden Patienten im median 11.265,84 € bzw. 33.691,93 € standardisiert auf 1 Jahr an. Bei der Berücksichtigung der errechneten Zielpopulation ergeben sich somit Kosten von 33.008.911,20 € bis 82.364.556,24 € im median bzw. 98.717.354,90 € bis 246.321.700,23 € standardisiert auf 1 Jahr.

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.

Nach Abschnitt 3.2.4 liegt die Zahl der Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, das unter oder nach eine Erstlinien-Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin fortgeschritten ist, bei 2.930 bis 7.311 GKV-Versicherten pro Jahr.

Die derzeitigen Schätzungen gehen hier von einem Anteil von 5%, also 147 bis 366 Patienten, bei Markteintritt in 2016 aus; es erscheint vorstellbar, dass dieser Anteil bis 2018 auf 10%, also 293 bis 731 Patienten, ansteigen könnte.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund des für 2016 erwarteten Versorgungsanteils von 5% (147 bis 366 Patienten) reduzieren sich die in 3.3.5 angegebenen GKV-relevanten Jahrestherapiekosten im median auf 6.078.668,83 €bis 15.167.627,24 € und standardisiert auf 1 Jahr auf 19.138.688,22 €bis 47.755.272,88 € Bei einer erwarteten Steigerung des Marktanteiles auf 10% (293 bis 731 Patienten) bis 2018 erhöhen sich die Jahrestherapiekosten im median auf 12.157.337,66 €bis 30.335.254,48 €und standardisiert auf 1 Jahr auf 38.277.376,43 €bis 95.510.545,76 €

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.

Die Informationen zum Anwendungsmodus und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Zulassungsstudie von Ramucirumab und den aktuellen Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel entnommen. Diese wurden auf der Internetseite http://www.fachinfo.de heruntergeladen.

Die Preisinformationen basieren auf der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.12.2015), der Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, der Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder sowie der EBM der Kassenärztliche Bundesvereinigung.

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. ClinicalTrials.gov. NCT01183780 Titel: A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer. Aufgerufen am: 13.01.2016. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183780.
- 2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/KID2013.pdf%3F blob%3DpublicationFile.
- 3. Du Bois D., Du Bois EF. Clinical calorimetry, Tenth paper: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6_2):863-871.
- 4. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe. Stand: 01.12.2015 bzw. 18.02.2016. Verfügbar unter: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx.
- 5. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation 5-Fluorouracil HEXAL® 50 mg/ml Zulassungsnummer: 84261.00.00. Stand Februar 2014.
- 6. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation Irinotecan HEXAL® 20 mg/ml. Zulassungsnummer: 75693.00.00. Stand Oktober 2013.
- 7. Hexal Aktiengesellschaft. Fachinformation Calciumfolinat 100 mg HEXAL[®]. Zulassungsnummer: 37124.02.00. Stand Februar 2014.
- 8. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.

- Hamann K-F. Antiemetika und Antivertiginosa. Arzneiverordnungs-Report 2015: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. p. 425-431.
- TEVA GmbH. Fachinformation Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer: 61927.01.00. Stand Januar 2014.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib -Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206 (A13-41). 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-Verfügbar unter: 41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

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 Fachinformation für Ramucirumab dargestellt [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Kolorektalkarzinom

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen als intravenöse Infusion vor der Gabe von FOLFIRI. Vor Beginn der Chemotherapie sollte das vollständige Blutbild des jeweiligen Patienten vorliegen. Die Kriterien, die vor jeder FOLFIRI-Gabe erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 3-37 aufgeführt.

Tabelle 3-37: Kriterien, die vor jeder FOLFIRI-Gabe erfüllt sein müssen

	Kriterium
Neutrophile	$\geq 1,5 \times 10^9/1$
Thrombozyten	$\geq 100 \times 10^9 / 1$
Chemotherapie-bedingte gastrointestinale Toxizität	≤ Grad 1 (gemäß den Kriterien National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

Dauer der Therapie

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nichtakzeptabler 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 entsprechenden Fachinformationen der Komponenten von FOLFIRI bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen müssen beachtet werden.

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/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-38) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24h ansteigt.

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

Tabelle 3-38: 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 FOLFIRI

Dosisreduktionen für einzelne Komponenten von FOLFIRI können für spezifische Toxizitäten vorgenommen werden. Die Dosisänderungen sollen für jede Komponente von FOLFIRI separat bestimmt werden und sind in Tabelle 3-39 aufgeführt. Tabelle 3-40 enthält Details zu Dosisverschiebungen oder Dosisreduktionen der einzelnen Komponenten von FOLFIRI für den nachfolgenden Zyklus bezogen auf den höchsten Grad der spezifischen unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 3-39: FOLFIRI Dosisreduktionen

FOLFIRI-	Dosisstufe				
Komponente	Initiale Dosis	-1	-2	-3	
Irinotecan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²	
5-FU Bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²	
5-FU Infusion	2.400 mg/m ² über 46-48 Std.	2.000 mg/m ² über 46-48 Std.	1.600 mg/m ² über 46-48 Std.	1.200 mg/m ² über 46-48 Std.	

Tabelle 3-40: Dosismodifikationen von FOLFIRI-Komponenten bezüglich des jeweiligen unerwünschten Ereignisses (AE)

AE	NCI CTCAE Grad	Dosismodifikation an Tag 1 des Zyklus nach dem unerwünschten Ereignis	
Diarrhoe	2	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosisstufe für 5-FU um 1 zu reduzieren Wenn wiederholt Grad 2 Diarrhoe auftritt, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 1 Stufe zu reduzieren.	
	3	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 1 Stufe zu reduzieren	
	4	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 2 Stufen zu reduzieren Falls die Grad 4 Diarrhoe sich nicht auf Grad ≤1 verbessert, muss die Behandlung mit 5 FU und Irinotecan für maximal 28*Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 pausiert werden.	
Neutropenie oder Thrombozytopenie		Hämatologie-Kriterien aus Tabelle 2 erreicht	Hämatologie-Kriterien aus Tabelle 2 nicht erreicht
	2	Keine Dosisänderung.	5-FU und Irinotecan um 1 Dosisstufe reduzieren
	3	5-FU und Irinotecan um 1 Dosisstufen reduzieren.	Verschiebung von 5 FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1, anschließend ist die Dosis von 5 FU und von Irinotecan um je 1 Dosisstufe zu reduzieren.
	4	5-FU und Irinotecan um 2 Dosisstufen reduzieren.	Verschiebung von 5 FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1, anschließend ist die Dosis von 5 FU und Irinotecan um je 2 Dosisstufen zu reduzieren.
Stomatitis/Mukositis	2	Sobald die Stomatitis/Mukositis sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU um 1 Stufe zu reduzieren. Wenn die Grad 2 Stomatis wiederholt auftritt, ist die Dosis für 5-FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
	3	Sobald die Stomatitis/Mukositis sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU um 1 Stufe zu	

		reduzieren. Wenn die Grad 3 Stomatitis/Mukositis sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessert, ist 5 FU für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 zu pausieren. Anschließend ist die Dosis von 5 FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
	4	Unterbrechung von 5 FU für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1, dann ist die Dosis von 5 FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
Febrile Neutropenie		Hämatologie-Kriterien aus Tabelle 2 erreicht und Fieber ist abgeklungen	Hämatologie-Kriterien aus Tabelle 2 sind nicht erreicht und das Fieber ist abgeklungen
		5-FU und Irinotecan sind um 2 Dosisstufen zu reduzieren.	Verschiebung von 5 FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1, anschließend ist die Dosis von 5 FU und Irinotecan um je 2 Stufen zu reduzieren. Die Gabe von Koloniestimulierenden Faktoren ist vor dem nächsten Zyklus zu erwägen.

^{*}Der 28-Tage-Zeitraum beginnt an Tag 1 des auf das unerwünschte Ereignis folgenden Zyklus.

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 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min 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 folgenden Bestandteile: Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433).

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

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (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 Tumorinvasion 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 Acytylsalicylsäure 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 4 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 hepatorenalen 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/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung >3 g/24h 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 Sicherheitsdaten 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 Chemotheraie 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 3 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 unerwünschten Ereignissen 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 Cyramza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 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

Cyramza 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, Diarrhoe 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.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig $(\geq 1/10)$
- Häufig $(\ge 1/100 \text{ bis} < 1/10)$
- Gelegentlich ($\ge 1/1.000 \text{ bis} < 1/100$)
- Selten $(\geq 1/10.000 \text{ bis} < 1/1.000)$
- Sehr selten (<1/10.000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Kolorektalkarzinom

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAISE-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) – randomisiert auf eine Behandlung mit Ramucirumab plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI.

Tabelle 3-41: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAISE-Studie zum Kolorektalkarzinom

Systemorgan-	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
klasse			Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥3 Toxizitä t (%)
Erkrankungen des Blutes und des	Sehr häufig	Neutropenie	58,8	38,4	45,6	23,3
Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie	28,4	3,0	13,6	0,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun gen	häufig	Hypoalbuminämie	5,9	1,1	1,9	0,0
Gefäßerkrankunge n	Sehr häufig	Hypertonie	26,1	11,2	8,5	2,8
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	33,5	0,0	15,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltra	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse	12,3	1,9	6,8	1,1
kts	Sehr häufig	Stomatitis	30,8	3,8	20,8	2,3
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie ¹	17,0	3,0	4,5	0,2
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewe bes	Sehr häufig	Erythrodysästhesie- Syndrom (Hand-Fuß- Syndrom)	12,9	1,1	5,5	0,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Periphere Ödeme	20,4	0,2	9,1	0,0

¹ einschließlich Fällen eines nephrotischen Syndroms.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % und < 5 % der mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelten Patienten in der RAISE-Studie berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforation (1,7 % unter Ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6 % unter Placebo plus FOLFIRI).

In der RAISE-Studie, in der mKRK-Patienten mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelt wurden, war Proteinurie (1,5 %) die häufigste (≥ 1 %) Nebenwirkung, die zum Abbruch der Ramucirumab-Therapie führte. Die häufigsten (≥ 1 %) Nebenwirkungen, die zum Abbruch einer der FOLFIRI-Komponenten führten, waren: Neutropenie (12,5 %), Thrombozytopenie (4,2 %), Diarrhoe (2,3 %) und Stomatitis (2,3 %). Die am häufigsten abgesetzte Komponente von FOLFIRI war der 5-FU-Bolus.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt keine Daten zu einer Überdosierung beim Menschen. Cyramza ist in einer Phase 1-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle 2 Wochen untersucht worden, ohne dabei eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen.

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 Orginalverpackung 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.
- \bullet 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 einem therapeutisch bedeutsamen 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.

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) werden folgende Angaben gemacht [2]:

Anhang IIB:

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang IIC:

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.

In Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) werden folgende Angaben gemacht [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der	01/04/2017 (PK-
randomisierten, Dosisfindungs-, Pharmakokinetik (PK)- und Unbedenklichkeitsstudie zur	Ergebnisse)
Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase 2 Studie wird	
die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive	01/04/2018 (finaler
Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen	Studienabschluss-
bei einer Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms.	bericht und
	Ergebnisse zur
	Unbedenklichkeit)

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES):

Um eine mögliche Korrelation zwischen den Biomarker-Messwerten (VEGF-C. VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 und sVEGFR3 im Plasma, VEGFR2 IHC und zusätzlich KRAS, NRAS und BRAF-Mutationen) und der Wirksamkeit (PFS, OS) zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Biomarker-Analysen der Population zur translationalen Forschung aus der RAISE-Studie vorlegen.

- Die Korrelation mit VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 und sVEGFR3 im Plasma und VEGFR2 IHC wird eingereicht bis zum

30. Juni 2016

Stand: 23.02.2016

- Die Korrelation mit den weiteren KRAS, NRAS und BRAF-Mutationen wird eingereicht bis zum

30. September 2016

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-Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten, Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase 2-Studie wird die Pharmakokinetik 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.

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 3-42: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Hypertonie	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Infusions-bedingte Reaktionen	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Proteinurie	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Gastrointestinale Perforation	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Blutungs/Hämorrhagische Ereignisse	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Beeinträchtige Wundheilung	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Neutropenie	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Fistelbildung	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Leberversagen/Leberschaden	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Herzinsuffizienz	n. z.	nicht vorgeschlagen
Wichtige potentielle Risiken		
Reversibles posteriores Enzephalopathie- Syndrom (PRES)	n. z.	nicht vorgeschlagen
Anämie	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Abdominelle Schmerzen	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Reproduktive und Entwicklungstoxität	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
Venöse thromboembolische Ereignisse	n. z.	nicht vorgeschlagen
Fehlende Information		
Karzinogenität, Genotoxizität	Entsprechende Kennzeichnung in der SmPC	nicht vorgeschlagen
EU-RMP: EU-Risk-Management-Plan,; n.	z.: nicht zutreffend; SmPC: Summ	ary of Product Characteristics

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 [2] von Ramucirumab 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.

- Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.
 Eli Lilly and Company. EU-Risk-Management-Plan, Ramucirumab, Version 6.1.
- 2015.