

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: VEGF-Ligandenfamilie und Beitrag der Rezeptoren zur Tumorangiogenese und Lymphangiogenese	7
Abbildung 2-2: Strategien zur Blockade des VEGFR-2-Signalweges.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FUTP	5-Fluorouridintriphosphat
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
IgG1	Immunglobulin G1
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10852282	EU/1/14/957/001	100 mg/10 mL	1 Durchstechflasche 10 mL
10852307	EU/1/14/957/001	100 mg/10 mL	1 Durchstechflasche 10 mL Klinikpackung
-*	EU/1/14/957/002	100 mg/10 mL	2 Durchstechflaschen 10 mL
10852299	EU/1/14/957/003	500 mg/50 mL	1 Durchstechflasche 50 mL
10852336	EU/1/14/957/003	500 mg/50 mL	1 Durchstechflasche 50 mL Klinikpackung
*Es werden in Deutschland nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

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

Eine große Anzahl wissenschaftlicher Publikationen belegt die zentrale Bedeutung der (Neo-)Angiogenese beim Wachstum von Tumoren über eine bestimmte minimale Größe hinaus sowie bei der Metastasierung. Die Angiogenese ist ein komplexer Prozess, in dem verschiedene Wachstumsfaktoren eine Schlüsselfunktion einnehmen. Hierunter sind z. B. auch vom Tumor selbst oder von Stromazellen sezernierte vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D) und deren u. a. auf Endothelzellen exprimierten Rezeptoren (VEGFR) mit den jeweils nachgeschalteten Signalwegen zu nennen. Die VEGF-Expression korreliert mit einer schlechten Prognose bei zahlreichen soliden Tumoren, einschließlich des Magenkarzinoms [1-5]. Prinzipielle Optionen zur Krebsbehandlung durch Hemmung der Angiogenese bzw. des VEGF-Signalweges ergeben sich durch:

1. Reduzierung der VEGF-Expression durch Hemmung von hierzu führenden Signalwegen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Neutralisierung der VEGF-Aktivität
3. Blockade der VEGF-Bindung an VEGF-Rezeptoren und deren Dimerisierung
4. Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität der VEGF-Rezeptoren

Der Beitrag der VEGF-Ligandenfamilie und deren Rezeptoren zur Tumorangiogenese sowie Strategien zur Blockade des VEGFR-Signalweges werden in Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2 illustriert.

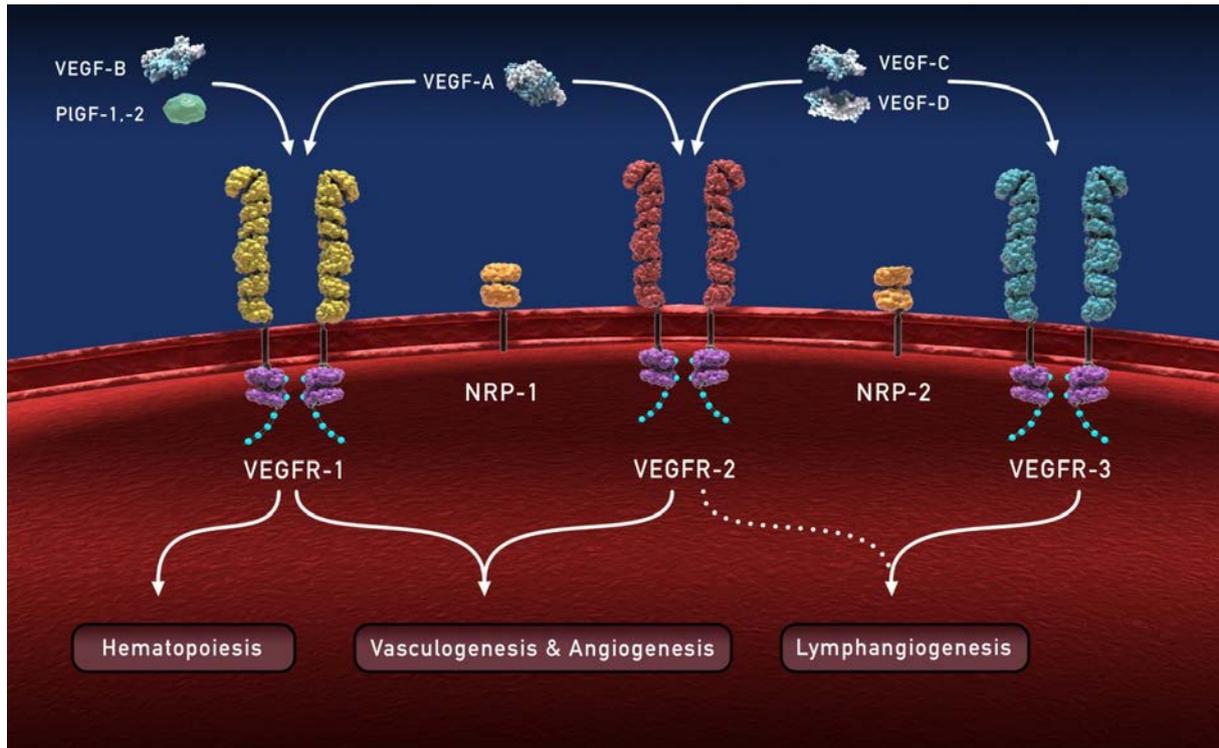
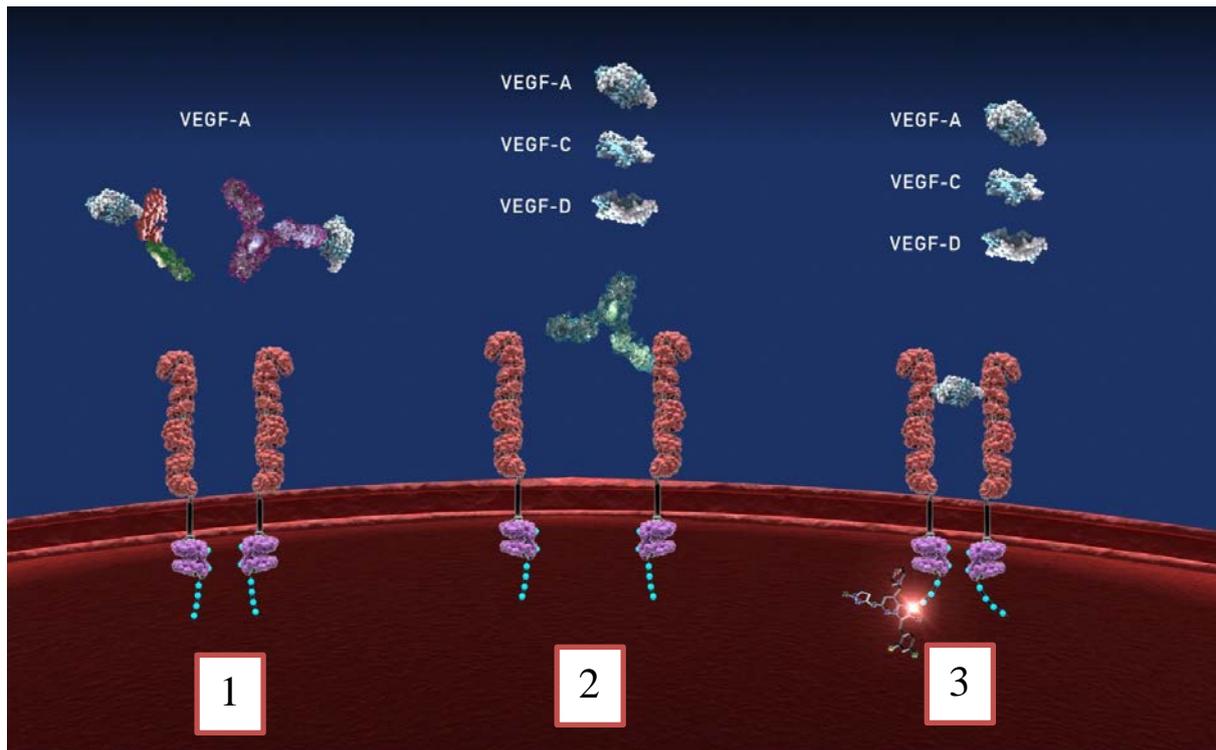


Abbildung 2-1: VEGF-Ligandenfamilie und Beitrag der Rezeptoren zur Tumorangiogenese und Lymphangiogenese

angepasst nach Hicklin et al. und Holmes et al. [2,6]

Abkürzungen: PIGF (PIGF-1, PIGF-2) (Plazenta Wachstumsfaktor, Placental Growth Factor; NRP (NRP-1, NRP-2): Neuropilin; VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor); VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)



Hemmung des VEGF-Liganden	Antikörper gegen VEGFR-2	Tyrosinkinase-Inhibitoren gegen VEGFR-2
Blockiert VEGF-Bindung Inhibiert Signale durch VEGF(s)	Blockiert Liganden-Bindung Blockiert Rezeptor-aktivierung und Signalweg	Blockiert Rezeptorkinase-Aktivität und Signalweg
Bsp: Bevacizumab Aflibercept	Bsp: Ramucirumab	Bsp: Sorafenib Sunitinib Pazopanib Vandetanib Axitinib
[7-8]	[9-10]	[11]

Abbildung 2-2: Strategien zur Blockade des VEGFR-2-Signalweges
angepasst nach Moreira et al. [8] und Youssoufian et al. [11], reviewed in Tugues et al. [12]

Abkürzungen: VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor); VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

Der VEGFR-2 ist nach aktueller Datenlage der primär für die mitogenen und angiogenen Effekte des VEGF-A verantwortliche Rezeptor [6]. Experimentelle Untersuchungen bestätigen, dass die VEGF-A / VEGFR-2-Interaktion eine bedeutende Rolle für die Tumorangio-genese besitzt und damit essentiell für Tumorwachstum und Metastasierung ist [1,12-13].

Untersuchungen zum Magenkarzinom zeigen, dass der VEGFR überexprimiert sein kann [14-15]. Des Weiteren sind eine Hochregulation des VEGFR bzw. eine Erhöhung der zirkulierenden oder tumoralen VEGF-Spiegel mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert [14-16] und die Hochregulation von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D bei reseziertem Magenkarzinom geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko und kürzerem Überleben einher [17-19]. Auch im metastasierten Stadium zeigen klinische Daten eine Korrelation der Hochregulation von VEGF-Liganden mit einer schlechteren Prognose und einem kürzeren krankheitsfreien sowie Gesamtüberleben [3,5,20].

Die Rationale für die klinische Entwicklung von Ramucirumab bei zahlreichen soliden Tumoren wurde durch in vitro und in vivo Untersuchungen geliefert. Dabei zeigten sich ausgeprägte antiangiogene und antitumorale Effekte in Mausmodellen mit DC101, einem Ratten-Antikörper („proof of concept“ Antikörper für Ramucirumab) gegen den murinen VEGFR-2 [21].

Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [9,22]. Als Konsequenz verhindert Ramucirumab das Tumorwachstum, indem die Dimerisierung – und somit Aktivierung des VEGFR-2 – inhibiert wird. Durch diese Inhibierung des VEGFR-2 wird zugleich die Aktivierung der nachfolgenden intrazellulären Signalkaskade einschließlich mitogenaktivierter Proteinkinasen, der ligandeninduzierten Proliferation und der Migration humaner Endothelzellen verhindert [9-10,22-25].

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

Die Therapie von Magenkrebs als weltweit je nach Quelle vierthäufigste [26-27] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 fünfhäufigste [28] Tumorart sowie als zweithäufigste [26-27] bzw. dritthäufigste [28] Krebstodesursache bleibt auch weiterhin eine der wesentlichen therapeutischen Herausforderungen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten für Magenkrebs betragen unabhängig vom Stadium ca. 20-25% und die Prognose ist für Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. zwölf Monaten vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten [29-31]. Mehr als die Hälfte der Adenokarzinome des Magens werden in einem fortgeschrittenen Stadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert) diagnostiziert, in dem eine potentiell kurative Operation nicht mehr möglich ist [32]. In westlichen Ländern werden zudem 80-90% der Patienten entweder in einem fortgeschrittenen inoperablem bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [29].

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium werden Patienten heute vornehmlich mit einer Erstlinien- und gelegentlich einer Zweitlinien-Chemotherapie behandelt.

Erstlinien-Therapie:

Ein weltweit akzeptiertes (Standard-) Schema für die Erstlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium existiert nicht, so dass dieses je nach Patientensituation und unterschiedlichen regionalen Empfehlungen variiert [33-34]. In Europa besteht die Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Stadiums üblicherweise aus einem Fluoropyrimidin in Kombination mit einem Platin-Präparat. Bei anhaltender, teils kontroverser Diskussion werden zudem Dreifachkombinationen (in Kombination mit einem Anthracyclin oder Taxan) sowie teilweise Zweifachkombinations-Chemotherapien mit anderen Kombinationspartnern und auch Trastuzumab bei humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-positiven Tumoren eingesetzt [35-36].

Folgende Präparate stehen u. a. in Deutschland zur Therapie von Magenkrebs zur Verfügung, die nach einer Zulassung für die Erstlinien-Therapie bzw. einer „breiten linienunspezifischen“, bereits vor längerer Zeit erteilten Zulassung, unterschieden werden können. Die Zulassung für Carmustin ist auch dahingehend unspezifisch, da sich die Zulassung auf „Tumore im Gastrointestinalbereich“ und nicht speziell auf das Magenkarzinom bezieht. Mit Ausnahme des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab handelt es hierbei ausschließlich um nicht-zielgerichtet wirksame Zytostatika:

Zulassung für die Erstlinien-Therapie beim Magenkarzinom:

- Capecitabin: „Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms“ [37]
- Docetaxel: „Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) bei metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, für Patienten die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben“ [38]
- Trastuzumab: „Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben“ [39]
- Tegafur / Gimeracil / Oteracil: „fortgeschrittener Magenkrebs in Kombination mit Cisplatin“ [40]

„Breite unspezifische Zulassung“ für das Magenkarzinom:

- Carmustin: „Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben“ [41]
- Epirubicin: „Magenkarzinom“ [42]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Doxorubicin: „fortgeschrittenes Magenkarzinom“ [43]
- 5-Fluorouracil: „fortgeschrittenes Magenkarzinom“ [44]
- Mitomycin: „fortgeschrittenes Magenkarzinom“ [45]

Zweitlinien-Therapie:

Ein allgemein akzeptiertes (Standard-) Schema für eine Zweitlinien-Therapie existiert nicht [34,46-47]. Die eingesetzte Zweitlinien-Therapie variiert je nach Patientensituation bzw. Allgemeinzustand, Vortherapie und unterschiedlichen regionalen Empfehlungen.

In aktuellen Phase-III-Studien liegt die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, je nach Studie nur zwischen ca. 14% und 45%, obwohl inzwischen eine Prognoseverbesserung mit einer Steigerung des Gesamtüberlebens in Studien gezeigt werden konnte [48]. Als bei adäquatem Performance Status mögliche und in Phase-III-Studien untersuchte Behandlungsoptionen für die Zweitlinien-Therapie werden Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel genannt. Diese sind jedoch mit teilweise erheblichen Toxizitäten verbunden. So weist z. B. Docetaxel bis zu 21% Grad IV-Toxizitäten auf [35-36,48-51].

Explizite Zulassungen von Arzneimitteln für die Zweitlinien-Therapie des Magenkrebs liegen nicht vor [26], sondern lediglich einzelne nationale Zulassungen, deren „breite Anwendungsgebiete“ auch Linien nach einer Erstlinie nicht prinzipiell ausschließen. Diese bereits vor längerer Zeit erteilten Zulassungen basieren nicht auf randomisierten Phase-III-Studien und sind unter anderem deswegen in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie mangels Evidenz nicht als Therapieoption in der Zweitlinie genannt [52].

Ramucirumab (Cyramza[®]) wurde initial als Orphan Drug [53] sowohl in Kombination mit Paclitaxel als auch als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen.

Bisher stand und steht auch weiterhin in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet für Ramucirumab kein weiteres, spezifisch zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, so dass Ramucirumab als Kombinationstherapie mit Paclitaxel bzw. als Monotherapie inzwischen als Standardtherapie in der Zweitlinien-Therapie angesehen werden kann und auch in Leitlinien-Empfehlungen aufgenommen wurde [36]. Als Hintergrundinformation werden im Folgenden die Wirkmechanismen ausgewählter Substanzen dargestellt.

Wirkmechanismen der beim Magenkarzinom zugelassenen bzw. eingesetzten Substanzen

Die eingesetzten und beschriebenen Chemotherapeutika greifen hemmend und nicht zielgerichtet in die Zellteilung ein. Damit sollen sie primär die schneller wachsenden Tumorzellen schädigen, da sich die meisten gesunden Zellen bereits in einem ausdifferenzierten Zustand befinden, in dem weniger Zellteilung stattfindet.

Capecitabin:

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbat, das als eine oral einzunehmende Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-FU seine Wirkung entfaltet. Capecitabin wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert. Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, Thymidin-Phosphorylase, kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration [37].

Carmustin:

Carmustin, ein Nitrosoharnstoff, wirkt antineoplastisch und zytozid. Es wirkt als Alkylanz und macht Desoxyribonukleinsäure (DNS), Ribonukleinsäure (RNS) und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien und Strahlentherapie häufig beobachteten Repairmechanismen an der DNS werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt. Carmustin wirkt Zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytozid [41].

Docetaxel:

Die Wirkung beruht auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Anlagerung von Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist [38].

Epirubicin:

Der Wirkmechanismus von Epirubicin beruht auf seiner Fähigkeit, an die DNS zu binden. Experimentelle Studien mit Zellkulturen zeigten, dass Epirubicin rasch die Zelle penetriert und im Zellkern wieder aufgefunden wird, wo es die Nukleinsäuresynthese und die Mitose hemmt [42].

5-Fluorouracil:

5-FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames, synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Die bekannten Wirkmechanismen sind die Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch FdUMP), die Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP) sowie DNS-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in die DNS [44].

Mitomycin:

Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum, welches heute nur noch wegen seiner anti-neoplastischen Wirkung eingesetzt wird. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese [45].

Paclitaxel:

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose [54].

In den letzten Jahren wurden zur Behandlung des Magenkrebses verschiedene zielgerichtete („targeted“) Therapien entwickelt. HER2 kommt dabei eine Schlüsselfunktion für die Tumorentwicklung im Magen mit Vorliegen einer HER2-Amplifikation oder Überexpression beim Magenkrebs bei 7-34% der Patienten in retrospektiven Fallserien zu. Die einzige - auf Grundlage der ToGA-Studie [55] - beim Magenkrebs zugelassene zielgerichtete Therapie ist der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®).

Trastuzumab:

Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen HER2. Trastuzumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV, eine Juxtamembranregion in der extrazellulären Domäne von HER2. Die Bindung von Trastuzumab an HER2 inhibiert das liganden-unabhängige HER2-Signal und verhindert die proteolytische Spaltung der extrazellulären Domäne, ein Aktivierungsmechanismus von HER2. Dementsprechend wurde sowohl in In-vitro als auch in Tierversuchen nachgewiesen, dass Trastuzumab die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren, hemmt [39].

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass aktuell eine randomisierte Phase-II / III klinische Studie (GATSBY) [56] zur Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) im Vergleich zu einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) bei Patienten mit einem vortherapierten, HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs berichtet wurde [57]. Das zur Therapie des Mammakarzinoms zugelassene Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) [58] konnte bei ähnlichen Raten von unerwünschten Ereignissen keinen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder Ansprechraten erzielen, so dass die Fortführung einer HER2-gerichteten Therapie in der Zweitlinie des Magenkarzinoms kein erfolgversprechender Ansatz zu sein scheint.

Auch andere biologisch zielgerichtete Wirkstoffe erbrachten bisher in multinationalen Studien beim Magenkrebs keinen zusätzlichen Nutzen [48].

Der Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) besitzt keine Zulassung zur Therapie von Magenkrebs. Für den gegen VEGF bzw. VEGF-A, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese gerichteten, und dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen hemmenden monoklonalen Antikörper Bevacizumab [12,59], konnte in der Phase-III-Studie AVAGAST keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [60].

Ramucirumab ist zur Behandlung des Magenkarzinoms bei Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Im Gegensatz zu den unspezifisch wirkenden und nicht für die Zweitlinien-Therapie zugelassenen Zytostatika ist Ramucirumab ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [9,22]. Sowohl Ramucirumab als auch der „proof of concept“ Ratte-anti-Maus monoklonale Antikörper DC101 sind potente Hemmer der VEGFR-2 Aktivierung und der anschließenden Signalkaskade, die in Endothelzellmigration und -proliferation und verstärkter vaskulärer Permeabilität resultiert [10,61-63].

Die Expression des VEGFR-2 ist im Gegensatz zu VEGFR-1 weitgehend auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Die Bindung von VEGF-C und VEGF-D an VEGFR-2 ist trotz der Anwesenheit des selektiv nur VEGF-A bindenden Bevacizumab möglich. Damit kann weiterhin eine Aktivierung von VEGFR-2 erfolgen. Hierdurch könnte die Wirksamkeit einer rein VEGF-Liganden gerichteten Therapie wie durch Bevacizumab oder Aflibercept beeinträchtigt sein [64-65]. Während das nicht für die Therapie des Magenkarzinoms zugelassene Bevacizumab an den Liganden VEGF-A bindet, könnte die spezifische Blockade der extrazellulären Domäne des VEGFR-2 durch Ramucirumab in der nachfolgenden Angiogenese-Kaskade einen erfolgversprechenderen Weg mit einem geringeren Risiko von Resistenzentwicklungen gegen die antiangiogene Therapie darstellen [66].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Cyramza [®] ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.	nein	19. Dezember 2014	A
Cyramza [®] ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). *	nein	19. Dezember 2014	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>*</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21</p> <p>Wirkmechanismus</p> <p>Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44 / p42 mitogenaktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p>REGARD Studie</p> <p>Die REGARD Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS - Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von $\leq 1,5$ mg/dl und Werte von AST und ALT ≤ 3-facher oberer Normalwert (ULN) oder ≤ 5-facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.</p> <p>Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geografischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.</p> <p>Demografische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72% der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11% der Cyramza-Patienten und 6% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95% KI: 0,603 bis 0,998; p=0,0473). Dies entspricht einem um 22% verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR= 0.483, 95% KI = 0.376-0.620, p <0,0001). Dies entspricht einem um 52% reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 11 gezeigt.</p> <p>Basierend auf begrenzten Daten der REGARD Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (post hoc und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW Studie (n= 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0.679, 95% KI 0.327, 1.419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0.399, 95% KI 0.194, 0.822).</p> <p>Immunogenität</p> <p>Patienten aus zwei Phase-III-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2%) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5%) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibody), ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ: gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction), HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival), ULN: oberer Normalwert (Upper Limit of Normal), VEGF Rezeptor-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2)</p>			

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

Die Angaben sind der Fachinformation von Cyramza[®] entnommen [67].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Cyramza [®] ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	25. Januar 2016
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.	25. Januar 2016

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

Die Angaben sind der Fachinformation von Cyramza[®] [67] entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen dem Clinical Overview (Modul 2.5. des Common Technical Document (CTD)) des Zulassungsdossiers von Ramucirumab für das

Magenkarzinom, dem klinischen Studienbericht (REGARD) [68], den jeweiligen Fachinformationen sowie der zitierten Sekundärliteratur.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Amini A, Masoumi MS, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. *CurrCancer Drug Targets*. 2012;12(1):23-43.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *JClinOncol*. 2005;23(5):1011-1027.
3. Oh SY, Kwon HC, Kim SH, Lee S, Lee JH, Graves CA, et al. Prognostic significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *Chemotherapy*. 2012;58(6):426-434.
4. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-2887.
5. Xie LX, Zhai TT, Yang LP, Yang E, Zhang XH, Chen JY, et al. Lymphangiogenesis and prognostic significance of vascular endothelial growth factor C in gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *IntJExpPathol*. 2013;94(1):39-46.
6. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. 2007;19(10):2003-2012.
7. Klettner A, Roider J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest OphthalmolVisSci*. 2008;49(10):4523-4527.
8. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition--a critical review. *Anticancer Agents MedChem*. 2007;7(2):223-245.
9. Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *JBiolChem*. 2003;278(44):43496-43507.
10. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *BiochemBiophysResCommun*. 2006;345(1):438-445.
11. Youssoufian H, Hicklin DJ, Rowinsky EK. Review: monoclonal antibodies to the vascular endothelial growth factor receptor-2 in cancer therapy. *ClinCancer Res*. 2007;13(18 Pt 2):5544s-5548s.
12. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *MolAspects Med*. 2011;32(2):88-111.
13. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs*. 2010;2(2):165-175.

14. Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMCCancer*. 2002;2:8.
15. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T. Correlation between expression of vascular endothelial growth factor and tumor vascularity, and patient outcome in human gastric carcinoma. *JClinOncol*. 1997;15(2):826-832.
16. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Yanoma S, et al. Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett*. 2000;153(1-2):7-12.
17. Juttner S, Wissmann C, Jons T, Vieth M, Hertel J, Gretschel S, et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *JClinOncol*. 2006;24(2):228-240.
18. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Zbar A, Kouraklis G, Simopoulos C, et al. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *AnnSurg*. 2002;236(1):37-42.
19. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77(5):858-863.
20. Badescu A, Georgescu CV, Vere CC, Craitoiu S, Grigore D. Correlations between Her2 oncoprotein, VEGF expression, MVD and clinicopathological parameters in gastric cancer. *RomJMorpholEmbryol*. 2012;53(4):997-1005.
21. Eli Lilly and Company. Investigator`s Brochure for LY3009806. 2015.
22. Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, et al. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia*. 2003;17(3):604-611.
23. Jimenez X, Lu D, Brennan L, Persaud K, Liu M, Miao H, et al. A recombinant, fully human, bispecific antibody neutralizes the biological activities mediated by both vascular endothelial growth factor receptors 2 and 3. *MolCancer Ther*. 2005;4(3):427-434.
24. Goldman J, Rutkowski JM, Shields JD, Pasquier MC, Cui Y, Schmokel HG, et al. Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis. *FASEB J*. 2007;21(4):1003-1012.
25. Tvorogov D, Anisimov A, Zheng W, Leppanen VM, Tammela T, Laurinavicius S, et al. Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization. *Cancer Cell*. 2010;18(6):630-640.
26. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-39.
27. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer JClin*. 2011;61(2):69-90.
28. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer); Stomach Cancer. 2012. Aufgerufen am: 29.02.2016. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
29. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE, et al. Management of advanced gastric cancer. *ExpertRevGastroenterolHepatol*. 2012;6(2):199-208.

30. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *JClinOncol*. 2009;27(5):812-826.
31. Meyer HJ, Wilke H. [Gastric cancer: current status of multimodality treatment]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2011;136(4):317-324.
32. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *NEnglJMed*. 1995;333(1):32-41.
33. Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Rosello S, Perez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer TreatRev*. 2013;39(1):60-67.
34. Pasini F, Fraccon AP, De MG. The role of chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(10):3543-3554.
35. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol*. 2013;24 Suppl 6:vi57-vi63.
36. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(5):584-591.
37. Roche Registration Limited. Fachinformation Xeloda® 150mg/500mg Filmtabletten. September 2015.
38. Aventis Pharma S.A. Fachinformation TAXOTERE® 20mg/1ml, 80mg/4ml, 160mg/8ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2015.
39. Roche Registration Limited. Fachinformation Herceptin® 150mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. September 2015.
40. Nordic Group BV. Fachinformation Teysuno® 15mg/ 4,35mg/ 11,8mg/ 20mg/ 5,8mg/ 15,8mg Hartkapseln. September 2013.
41. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Carmubris® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2010.
42. Teva GmbH. Fachinformation Epi Teva® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung. Juni 2014.
43. Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai 2014.
44. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofluor® 50 mg/ml Injektionslösung. März 2015.
45. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung. März 2014.
46. Arkenau HT, Saggese M, Lemech C. Advanced gastric cancer: is there enough evidence to call second-line therapy standard? *World JGastroenterol*. 2012;18(44):6376-6378.
47. Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, Hirao M, Mita E, Tsujinaka T. Optimal indications for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2012;23(4):465-470.
48. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. *Onkologe*. 2013;84(5):389-394.
49. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *EurJCancer*. 2011;47(15):2306-2314.

50. Kang JH, Lee SI, Lim dH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *JClinOncol*. 2012;30(13):1513-1518.
51. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.
52. Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion. 2015. Aufgerufen am: 08.02.2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.
53. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Committee for Orphan Medicinal Products, 2012 Juli. Report No.: EMA/COMP/337338/2012. 2012.
54. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
55. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
56. ClinicalTrials.gov. NCT01641939 - Titel: A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Taxane in Patients With Advanced Gastric Cancer. 2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01641939>.
57. Kang YK, Sha MA, Ohtsu A. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). *J Clin Oncol*. 2016;suppl 4S; abstr. 5.
58. Roche Registration Limited. Fachinformation Kadcyla® 100mg/160mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Oktober 2015.
59. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2015.
60. Ohtsu A, Shah MA, Van CE, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *JClinOncol*. 2011;29(30):3968-3976.
61. Rockwell P, Neufeld G, Glassman A, Caron D, Goldstein N. In vitro neutralization of vascular endothelial growth factor activation of Flk-1 by a monoclonal antibody. *MolCellDiffer*. 1995;3(1):91-109.
62. Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res*. 1999;59(20):5209-5218.
63. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2. *CurrOncolRep*. 2011;13(2):97-102.
64. Clarke JM, Hurwitz HI. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab. *ExpertOpinBiolTher*. 2013;13(8):1187-1196.

65. Poole RM, Vaidya A. Ramucirumab: First Global Approval. *Drugs*. 2014.
66. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *FutureOncol*. 2013;9(6):789-795.
67. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
68. ImClone LLC. I4T-IE-JVBD (CP12-0715; REGARD): A Phase 3, Randomized, Double-Blinded Study of IMC-1121B and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy. Clinical Study Report. 2013.