

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3A

Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie

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

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	27
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	28
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	47
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	67
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	68
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	70
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	71
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	88
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	98
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	132
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	139
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	141
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	142
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	146
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	146
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	158
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	158
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	159
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	161
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	161
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	162

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	15
Tabelle 3-2: Durch den G-BA bewertete Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	17
Tabelle 3-3: Klinische Evidenz (Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichte) der Behandlungsoptionen für eine Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom.....	18
Tabelle 3-4: Übersicht der Therapieempfehlung in relevanten Leitlinien für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom.....	24
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation (7. Auflage), Magenkarzinom [45]	36
Tabelle 3-6: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Magenkarzinom [45]	38
Tabelle 3-7: TNM Klassifikation (7. Auflage), Tumore des Ösophagus und AEG [47]	39
Tabelle 3-8: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Adenokarzinome des Ösophagus und AEG [47]	40
Tabelle 3-9: Epidemiologische Maßzahlen des Robert Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C16 [31]	50
Tabelle 3-10: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Definition der Kohorten.....	53
Tabelle 3-11: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Identifikation der Subkohorten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (2011)	57
Tabelle 3-12: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: erwachsene Patienten mit einem Magenkarzinom oder fortgeschrittenen Magenkarzinom, Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie in der GKV	58
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Inzidenz-Zahlen für Magenkarzinom	60
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Angaben zum Anteil der Adenokarzinome beim Magenkarzinom.....	61
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Angaben für Zweitlinien-Therapie für Magenkarzinom.....	63
Tabelle 3-16: Ermittlung der Obergrenze der für eine Ramucirumab-Behandlung in Frage kommenden Patienten	64
Tabelle 3-17: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2021 [130]	66
Tabelle 3-18: Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms in Deutschland bis 2021 [131]	67
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	69
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	95
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	99
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	107
Tabelle 3-27: 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).....	120
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	133
Tabelle 3-29: Zusammenfassende Darstellung der Therapiekosten und der zusätzlichen Kosten der Versorgung (mediane Therapiedauer) sowie der Differenzen der einzelnen Kostenbereiche sowie der Gesamtkosten.....	138
Tabelle 3-30: Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Gabe erfüllt sein müssen	146
Tabelle 3-31: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie.....	148
Tabelle 3-32: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie zum Magenkarzinom	154
Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	160

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tumore des gastroösophagealen Übergangs (Typ I-III nach Siewert)	33
Abbildung 2: Aufbau der Magenwand.....	34
Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms [43]	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEG	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BKK	Betriebskrankenkasse
BSC	Best Supportive Care
CF	Cisplatin / 5-Fluorouracil
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CX	Cisplatin / Xeloda® (Capecitabin)
DCF	Docetaxel / Cisplatin / 5-Fluorouracil
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGC	Frühes Magenkarzinom (early gastric cancer)
EMA	European Medicine Agency
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	Europäische Gesellschaft für chirurgische Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
ESTRO	Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil / Folinsäure
FOLFIRI	5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HAP	Herstellerabgabepreis
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
H. pylori	Helicobacter pylori
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research und Cancer
ICD-10-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NCI	National Cancer Institute
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PK	Pharmakokinetik
PS	Performance Status
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPZ	Thromboplastinzeit
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ramucirumab (Cyramza®) ist 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 [1].

Ramucirumab wurde 2012 durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der Orphan Drug Status für die Behandlung des Magenkarzinoms zuerkannt [2]. Im Dezember 2014 erfolgte durch die EU-Kommission die Zulassung als Arzneimittel unter dem Handelsnamen Cyramza® zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs [3]. Der Orphan Drug Status von Ramucirumab für die Therapie des Magenkarzinoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten klinisch signifikanten Nutzens [4] am 11. November 2014 im Rahmen der Zulassung durch das COMP bestätigt [5]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [6].

Ramucirumab wurde auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie RAINBOW zugelassen, in der Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Placebo mit Paclitaxel beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [7]. Weiterhin wurde Ramucirumab auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie REGARD [8] auch als Monotherapie zugelassen. Die Angaben zur Nutzenbewertung der Monotherapie erfolgt in den Modulen 3B und 4B.

Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Monotherapie sowie in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 16. Juli 2015 bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft [9-10].

Obwohl die Indikation des Magenkarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahlen nach wie vor als eine seltene Erkrankung gilt und Ramucirumab entsprechend als Orphan Drug in dieser Indikation eingesetzt wird ([5], siehe auch Abschnitt 3.2), wurde aufgrund der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen (nicht-orphan) Indikationen der offizielle Orphan Drug Status bei der European Medicines Agency (EMA) für Ramucirumab aufgehoben und Ramucirumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [11]. Damit ist für

den G-BA der Status als Orphan Drug erloschen [12] und in Folge dessen die Beschränkung der gesetzlich angeordneten Bindung der Nutzenbewertung für Orphan Drugs an die Zulassung nach § 35a SGB V entfallen. Die formale Grundlage für eine Bewertung von Ramucirumab als Orphan Drug in der Indikation Magenkrebs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V ist nach Auffassung des G-BA somit nicht mehr gegeben. Daher wurde die Lilly Deutschland GmbH (im folgenden Lilly genannt) vom G-BA am 28. Januar 2016 aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens (Eingang bei Lilly 02. Februar 2016) für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfo zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Dieser Aufforderung kommt Lilly hiermit nach und legt für die Indikation Magenkarzinom erneut ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechend 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfo vor.

Ungeachtet des rechtlichen Status bei der EMA [11] handelt es sich bei der Indikation Magenkarzinom weiterhin um ein seltenes Leiden (siehe Abschnitt 3.2) [5]. Lilly möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass eine Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel für die Indikation Magenkarzinom auf Grundlage der Zulassungsstudie als uneingeschränkt relevant erachtet wird. Für Patienten mit dem seltenen Leiden Magenkarzinom besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen in der Zweitlinie, die sowohl wirksam als auch verträglich sind.

Am 10. November 2014 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zum Thema Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Beratungsanforderung 2014-B-091) statt [13]. Demnach wurde neben der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms einschließlich Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges nach vorausgegangener Chemotherapie für die Monotherapie (siehe Modul 3B und 4B) auch die ZVT für die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel wie folgt bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie (mit Paclitaxel) nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care (BSC).

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 erstes Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 11. Dezember 2013 stattgefunden (Vorgang: 2013-B-100). Dessen Niederschrift bestätigt die in Abschnitt 3.1.1 genannten Sonderregelungen bei der Bewertung von Orphan Drugs und die Erfordernis, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [14].

Aufgrund der geplanten Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen Indikationen fand am 10. November 2014 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein erneutes Beratungsgespräch zum Verfahrensablauf bei Indikationserweiterung mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2014-B-091). Entsprechend der finalen Niederschrift beantwortete der G-BA die Frage nach der ZVT für die Kombinationstherapie von Ramucirumab und Paclitaxel und für die Monotherapie bei ggf. fälliger Vorlage eines erneuten Dossiers wie folgt [13]:

- Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie (mit Paclitaxel) nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care (BSC).

Weiterhin stellt der G-BA fest, dass in relevanten Leitlinien grundsätzlich die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin empfohlen wird. Auf einen bestimmten Wirkstoff sei dabei jedoch nicht abgestellt [13].

Die laut G-BA zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches in Deutschland zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Ramucirumab bei fortgeschrittenem Magenkrebs sind: Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Tegafur / Gimeracil / Oteracil (Teysono®), Mitomycin, 5-Fluorouracil (5-FU) sowie die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU bei Patienten, die nach der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen Tumors noch keine Chemotherapie erhalten haben. Die Evidenz dieser Arzneimittel in der zweiten Therapielinie nach Cisplatin und einem Fluoropyrimidin sei allerdings gering [13].

Der G-BA begründet die Wahl der „patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus“ als ZVT damit, dass sich aus der vorliegenden Evidenz keine allgemein empfohlene Standardbehandlung für die Zweitlinie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ableiten lässt [13].

Lilly stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass die Wahl der Therapie in der Zweitlinie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom nach Maßgabe des Arztes, und besonders im Hinblick auf Vortherapien erfolgen sollte.

Die durch den G-BA als ZVT genannten Arzneimittel wurden in Deutschland „linienunspezifisch“ bereits vor längerer Zeit zugelassen und kommen weder in den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien noch in der klinischen Praxis zum Einsatz.

Alle genannten Arzneimittel wurden hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit nach den damals gängigen regulatorischen Anforderungen zugelassen. Die damals gültigen regulatorischen Anforderungen halten den heutigen Zulassungsmaßstäben im zentralisierten Zulassungsverfahren in keiner Weise stand, woraus sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des klinischen Studienprogrammes und der daraus resultierenden Evidenz ergeben. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils ist festzuhalten, dass schwerwiegende Nebenwirkungen in der damaligen Zeit eher toleriert wurden. Bis heute gibt es wenige prospektive randomisierte kontrollierte Phase-II-Studien und kaum Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit von Therapien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom in der Zweitlinien-Therapie untersuchen. Die Zulassungsstudien für Ramucirumab REGARD und RAINBOW sind bisher die größten klinischen Studien in dieser Indikation. Aufgrund der Unterschiede in den Studienanforderungen und dem Design und der damit verbundenen schlechten Evidenzlage der vorgeschlagenen ZVT ist ein Vergleich nicht sinnvoll durchführbar.

Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs stellt die Zulassung von Ramucirumab als Kombinationstherapie mit Paclitaxel und in der Monotherapie für Patienten in der palliativen Situation eine neue und wichtige Behandlungsmöglichkeit dar. Es ist daher als die einzige in Deutschland verfügbare Therapieoption anzusehen, die auch für die Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in der zweiten Therapielinie explizit zugelassen wurde. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte sich daher an der Versorgungsrealität und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis orientieren. Eine Ableitung des Zusatznutzens gegenüber den in Deutschland formal zugelassenen Therapieoptionen erscheint daher nicht sinnvoll. Eine Nutzenbewertung gegenüber diesen wäre darüber hinaus für die medizinische Erkenntnis und Qualitätssicherung der Therapie ohne Bedeutung, weil sie keine Konsequenzen in der täglichen Anwendung finden könnte.

Um eine Übersicht über die Therapieoptionen für Patienten in der Zweitlinie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zu geben, wurde eine Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V von Lilly durchgeführt. Die Ergebnisse werden im nachfolgenden Absatz dargestellt.

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.

Im Wesentlichen folgt Lilly der vom G-BA für die Indikation und dem Anwendungsgebiet von Ramucirumab in Kombination von Paclitaxel festgelegten ZVT: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie ist derzeit die einzige explizit zugelassene Behandlungsoption für Patienten, deren Erkrankung trotz einer platin- und / oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie voran schreitet. Für diese Patientenpopulation gibt es in der spezifischen therapeutischen Situation bisher keine weiteren zugelassenen Standardtherapien [15]. Um die Evidenz der vorhandenen Therapieoptionen abzubilden, wurde eine Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO durchgeführt.

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Die Zulassung von Ramucirumab erfolgte auf Basis der pivotalen Zulassungsstudien RAINBOW und REGARD im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie. Ramucirumab ist somit für die Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen und stellt dadurch die einzige explizit für diese palliative Therapielinie zugelassene Behandlungsoption dar. Daneben finden sich sechs weitere Wirkstoffe, die vor langer Zeit eine Zulassung erhalten haben. Jedoch waren zu jenen Zeitpunkten völlig andere Zulassungskriterien hinsichtlich der notwendigen medizinischen Evidenz in Kraft. Die Zulassungen waren in Bezug auf die Tumorentität, das Therapiestadium und Therapiezeitpunkt (neoadjuvant, palliativ etc.) und -linien wenig differenziert. Dabei wird bei keinem einzigen Wirkstoff auf die Therapielinie Bezug genommen. Daraus ergibt sich, dass sie grundsätzlich in der Zweitlinien-Therapie angewendet werden könnten. Die entsprechenden Wirkstoffe sind in Tabelle 3-1 ohne Berücksichtigung der Versorgungsrealität aufgelistet.

Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
zu bewertendes Arzneimittel	
Ramucirumab Cyramza® [1]	Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger -Chemotherapie. Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger -Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).
In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ohne Einschränkung auf die Therapielinie	
Carmustin L01AD01 Carmubris® [16]	Carmubris® ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/mL Injektionslösung [17]	Fortgeschrittenes Magenkarzinom.
Epirubicin L01DB03 Epi Teva® [18]	Fortgeschrittenes Magenkarzinom.
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor® [19]	Fortgeschrittenes Magenkarzinom.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac [20]	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] fortgeschrittenes Magenkarzinom.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysono® [21]	Teysono® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Gemäß der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ramucirumab (Beratungsanforderung 2014-B-091) sieht der G-BA außerdem die Wirkstoffe Capecitabin [22], Docetaxel und Trastuzumab [23] im Anwendungsgebiet von Ramucirumab. Aus den entsprechenden Fachinformationen dieser Wirkstoffe ist zu entnehmen, dass diese jeweils in Kombination mit anderen Regimen in der Erstlinien-Therapie [22] oder bei Patienten, die keine vorherige Krebs- oder Chemotherapie erhalten haben [23-24], angewendet werden. Daher sieht Lilly keine therapeutische Relevanz oder keine Zulassung dieser Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Ramucirumab. Dies gilt folglich entsprechend für die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU, die bei Patienten, die nach der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen Tumors noch keine Chemotherapie erhalten haben, angewendet werden kann [24].

Die ursprüngliche Orphan Zulassung von Ramucirumab in dieser Indikation bzw. die grundsätzliche Definition eines Orphan Drugs beschreibt nicht nur die Schwere der Erkrankung, sondern auch den großen Bedarf an neuen und in dieser Therapiesituation nachgewiesen wirksamen Behandlungsmethoden.

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht als ZVT in Betracht.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Für das therapeutische Gebiet „Magenkrebs“ liegt neben Ramucirumab bisher nur eine weitere abgeschlossene Nutzenbewertung durch den G-BA vor (Tabelle 3-2). In diesem Verfahren wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teysuno[®] gegenüber der ZVT als nicht belegt gilt [25]. Da ein Zusatznutzen durch den G-BA nicht festgestellt wurde, ist Teysuno[®] folglich nicht als ZVT für die Bewertung von Ramucirumab heran zu ziehen. Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Kombinationstherapie mit Paclitaxel sowie in der Monotherapie durch den G-BA am 16. Juli 2015 bewertet [9-10]. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft.

Tabelle 3-2: Durch den G-BA bewertete Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Arzneimittel	Bewertung
Teysuno® [25] <i>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</i> Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin [26]. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin:</i> Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt [25].

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis dazulegen, wurde neben einer freien Handsuche eine Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten, Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und Leitlinien zu Behandlungsmöglichkeiten und Therapieempfehlungen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durchgeführt. Dabei wurde speziell für die Evidenz in der Zweitlinie und für mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten gesucht. Das methodische Vorgehen bei der Recherche wird in Abschnitt 3.1.3 dargelegt. Die Recherche ergab nach Entfernung von Duplikaten und Sichtung der Treffer 17 relevante Quellen (fünf Reviews, fünf Meta-Analysen, einen HTA-Bericht und sechs Leitlinien), die in die synoptische Evidenz-Übersicht eingeschlossen wurden (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) [27].

Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichte)

Für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms finden sich keine Hinweise auf eine Standardtherapie. Es gibt nur wenige kontrollierte klinische Studien, die sich der Wirksamkeit verschiedener Therapieregime in der Zweitlinie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom widmen. Es wurde in den letzten Jahren belegt, dass eine Chemotherapie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand BSC vorzuziehen ist. Dabei können vor allem taxanhaltige Chemotherapien angewendet werden. Die meiste Evidenz für die Zweitlinien-Therapie innerhalb der Taxane liegt für Docetaxel als Monotherapie vor. In Kombination mit Irinotecan oder Cisplatin / 5-FU findet sich Evidenz lediglich für Patienten im metastasierten Stadium, die nicht mit Chemotherapie vortherapiert wurden [28]. Weiterhin ist nachgewiesen, dass die Wirksamkeit von Paclitaxel beim fortgeschrittenen Magenkarzinom vergleichbar mit der von Docetaxel ist [29-30]. Im HTA-Bericht des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) zu Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel werden, trotz fehlender Zulassung für die vorliegende Indikation, folglich Monotherapien mit Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und BSC als geeignete Komparatoren genannt und akzeptiert.

Tabelle 3-3: Klinische Evidenz (Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichte) der Behandlungsoptionen für eine Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Wiemann M. & Mössner J. New and emerging combination therapies for esophageal cancer. Cancer Management and Research 2013; 5:133-146 [28]	• Im Falle eines Therapieversagens oder Rezidivs ist eine Zweitlinien-Therapie bei Patienten, die noch für eine Chemotherapie geeignet sind, indiziert. Es gibt jedoch derzeit nicht ausreichend Daten aus prospektiven Phase-II-Studien, die sich dieser Gruppe von Patienten widmen. • Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan wurden als Monotherapien untersucht. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Studienteilnehmern und geringen relativen Ansprechraten in diesen Studien kann keiner dieser Wirkstoffe für die zweite Therapielinie empfohlen werden. • Taxanhaltige Kombinationstherapien wurden in verschiedenen prospektiven Phase-II-Studien getestet. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombinationstherapie wird nicht ausgesprochen. • Als zielgerichtete Therapien werden Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib und Ramucirumab diskutiert. • Zweitlinien-Therapien, die nach Versagen der Erstlinien-Therapie oder des Wiederauftretens eines Tumors gegeben werden, sind immer noch in der Erprobung, allerdings konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter einer Monotherapie mit Docetaxel und dem VEGFR2 Antikörper Ramucirumab in entsprechenden Phase-III-Studien gezeigt werden.
Kim et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Annals of Oncology 2013; 24(11):2850-2854 [31]	• Fragestellung der Meta-Analyse: ist Chemotherapie in der Zweitlinie wirksamer als Best Supportive Care (BSC)? • Es wurden klinische Studien, die folgende Kriterien erfüllten, eingeschlossen: - Vergleich zwischen Zweitlinien- oder Salvage-Therapien mit BSC - Prospektive randomisierte Phase-II-Studien • Die meisten Patienten hatten einen ECOG Performance Status (PS) von 0 oder 1 und einen Progress innerhalb von drei Monaten nach einer vorangegangenen Chemotherapie. Eingeschlossene Studien verglichen Irinotecan oder Docetaxel mit BSC. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied des Behandlungseffektes zwischen den Chemotherapeutika festgestellt werden. • Die Analyse schloss drei klinische Studien ein. Das Gesamtüberleben wurde für 238 Patienten, die mit Irinotecan oder Docetaxel und 172 Patienten, die mit BSC behandelt wurden, verglichen. Es wurde unter den Chemotherapien eine signifikante Reduktion des Risikos zu sterben beobachtet (HR=0,64, 95% KI 0,52-0,79, p<0,0001). • Fazit: die Meta-Analyse zeigte unterstützende Evidenz für den Einsatz von Chemotherapien in der Zweitlinie bei der Behandlung eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms.

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Ivacovelli et al. Chemotherapy or targeted Therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and Meta-Analysis of published studies. PLOS ONE September 2014, Volume 9, Issue 9 [32]	• Untersuchung über die Rolle von Zweitlinien-Therapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom durch einen systematischen Review und eine Meta-Analyse. • Es wurden Studien eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten: - Randomisierte kontrollierte Studien - Vergleich von Chemotherapien oder zielgerichteten Wirkstoffen als Zweitlinien-Therapie nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Kombinationstherapie mit Placebo oder BSC • Die Analyse schloss vier Studien ein. Gesamt wurden 908 Patienten in den Behandlungsarmen mit Docetaxel, Irinotecan, Ramucirumab (Monotherapie, Daten der REGARD Studie), oder Everolimus behandelt. In den Kontrollarmen wurden die Patienten mit BSC mit oder ohne Placebo behandelt. • Durch die aktiven Therapien reduzierte sich das Risiko zu sterben um 18% (HR=0,82, 95% KI 0,79-0,85, posterior probability HR$\geq$1: p<0,00001). Eine entsprechende Risikoreduktion um 42% hatten Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 unter einer Chemotherapie, jedoch nicht unter Ramucirumab oder Everolimus. Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von 1 oder mehr wurde eine entsprechende Risikoreduktion um 32% bei Patienten unter Ramucirumab berichtet. • Die Analyse zeigte, dass, abhängig vom Performance Status, aktive und verfügbare Therapien das Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom verlängern können.
Chen et al. Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) Regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic Review and Meta-Analysis. 2013. PLOS ONE April 2013, Volume: 8, Issue: 4 [33]	• Das Chemotherapie-Regime Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (DCF) wird zur Behandlung bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Magenkrebs eingesetzt. Der Artikel vergleicht die Wirksamkeit und Toxizität des DCF-Regimes mit nicht-taxanhaltigen palliativen Chemotherapien bei fortgeschrittenem Magenkrebs. • Es wurden Studien eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten: - randomisierte kontrollierte Studien - Patienten mit palliativ reseziertem, nicht operablem, rezidivierendem oder metastasiertem Magenkrebs • Die Analyse schloss gesamt 1.089 Patienten aus zwölf Studien ein, 549 Patienten mit DCF und 540 im Kontrollarm. • Das DCF-Regime erhöhte die partielle Ansprechrates (38,8% gegen 27,9%, p=0,0003) und reduzierte die progressive Erkrankungsrate gegenüber des Kontrollregimes (18,9% gegen 33,3%, p=0,0005). • Die 2-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich signifikant unter dem DCF-Regime (RR=2,03, p=0,006), allerdings nicht die 1-Jahres-Überlebensrate (RR=1,22, p=0,08). • Das DCF-Regime hatte ein besseres Ansprechen als nicht-taxanhaltige Regime und könnte potentiell das Gesamtüberleben verlängern. Die Chemotherapie-assoziierte Toxizität des DCF-Regimes war bis zu einem gewissen Grad akzeptabel. • Eine Zweit- oder Folgelinien-Therapie im metastasierten Stadium des Magenkarzinoms erfolgte in dieser Analyse nicht.

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Cervantes et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. Cancer Treatment Reviews 2013;39(1):60-67 [34]	- Die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist umstritten und es gibt keine Standardregime für die Erst- oder Zweitlinien-Chemotherapie. Der Review-Artikel gibt einen Überblick der aktuellen Themen bezüglich Behandlung, prognostischer Faktoren und neuer Strategien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. - In der Zweitlinie haben einige Studien gezeigt, dass Chemotherapien BSC überlegen sind. Allerdings konnte kein Standardregime definiert werden. Es konnte belegt werden, dass Monotherapien mit Docetaxel oder Irinotecan BSC überlegen waren, allerdings mangelte es an direkt vergleichenden Studien, die einzelne Regime miteinander vergleichen. Nur eine jüngere Studie zeigte keinen Vorteil von Irinotecan gegenüber der wöchentlichen Gabe von Paclitaxel. In diesem Zusammenhang kann eine Monotherapie mit Irinotecan oder einem Taxan als Option in Betracht gezogen werden. - Mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe hat das Management bei fortgeschrittenem Magenkrebs wichtige Änderungen erfahren. Erst- und Zweitlinien-Chemotherapie verbessern das Gesamtüberleben bei Patienten mit gutem Performance Status. Zukünftige Studien sollten adressieren, wie man Patienten für neue, zielgerichtete Wirkstoffe basierend auf prognostischen Biomarkern auswählen kann.
Janowitz et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. British Journal of Cancer. 2016 ;114:381-387 [35]	- Die Meta-Analyse zu Patientendaten vergleicht die Wirksamkeit von Chemotherapien mit Supportive Care (SC) beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. - Die Durchführung der Meta-Analyse folge den Richtlinien nach PRISMA. Zur Identifikation relevanter und abgeschlossener randomisierter Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit von Chemotherapien gegenüber SC in der Zweitlinie untersuchten, wurde eine Recherche in PubMed, Web of Science und der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. - Die Analyse schloss 410 Patienten aus drei Phase-III-Studien ein. 154 Patienten wurden mit Docetaxel, 84 Patienten mit Irinotecan und 172 Patienten mit SC behandelt. - Die Behandlung mit einer Chemotherapie reduzierte signifikant das Risiko zu sterben (HR=0.71, 95% KI 0.56-0.89, p<0.0001). Der Vorteil beim Überleben war bei den Patienten am meisten ausgeprägt, deren Erkrankung innerhalb von drei bis sechs Monaten nach der Erstlinien-Therapie progredient war. - Die Meta-Analyse bestätigt, dass eine Chemotherapie in der Zweitlinie im Vergleich zu SC einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben für Patienten, die zuvor mit einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Therapie behandelt wurden, bringt.

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Kanagavel et al. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions. World Journal of Gastroenterology. 2015;21:11621-11635 [36]	• Der systematische Review-Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten (Chemotherapien und zielgerichtete Therapien) sowie deren klinische Evidenz und zukünftigen Fragestellungen bei der Zweitlinien-Therapie des metastasierenden Magenkarzinoms. • In der Zweitlinien-Therapie zeigten bis heute folgende Regime gegenüber BSC oder anderen aktiven Substanzen einen Vorteil beim Überleben: Irinotecan, Taxane und Ramucirumab.
Mahipal A., Choi M. & Kim R. Advanced Gastric Cancer: Where Do We Stand? J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:1281-1291 [37]	• In diesem Review-Artikel werden die neuesten Fortschritte in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms dargestellt, für die bis vor kurzem keine Standardbehandlung zur Verfügung stand. • Im Rahmen der Zweitlinien-Therapie stehen neben Mono- und Kombinationschemotherapien nun auch zielgerichtete Therapien zur Verfügung. • Als Monochemotherapien zeigten sowohl Docetaxel als auch Irinotecan gegenüber BSC eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine Verbesserung der Symptomatik. Des Weiteren gibt es positive Ergebnisse aus Studien zu Paclitaxel und S-1. • Kombinationschemotherapie: Es wird von Studien berichtet, die u. a. Kombinationen von Cisplatin mit Irinotecan, Docetaxel mit Irinotecan, Epirubicin oder Cisplatin oder die Regime FOLFOX und FOLFIRI untersucht haben. Allgemein zeigte sich in diesen Studien zwar ein gesteigertes Ansprechen, aber auch eine gesteigerte Toxizität. Des Weiteren handelt es sich hier um zum Teil kleine Studien, die keinen Kontrollarm hatten. • Als zielgerichtete Therapie zeigte Ramucirumab in zwei randomisierten Phase-III-Studien sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie einen signifikanten Überlebensvorteil. • Als weitere zielgerichtete Therapieoptionen werden Apatinib (Ergebnisse einer asiatischen Studie in der Drittlinie) und Lapatinib (für HER2-positive Tumore) genannt. Studien mit Sunitinib, Sorafenib oder Everolimus zeigten enttäuschende Ergebnisse.
Badiani B., Maratea D. & Messori A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. World J Clin Oncol. 2015;6:73-79 [38]	• Die Autoren bewerten in einer Netzwerk-Meta-Analyse die Wirksamkeit der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. • Trotz einiger Optionen, die für die Zweitlinie empfohlen werden, gibt es aktuell keinen Therapiestandard. Die Meta-Analyse berücksichtigt Daten aus den aktuellsten RCT. Insgesamt wurden sieben RCT berücksichtigt, in denen Docetaxel (zwei Studien), Paclitaxel, Irinotecan, Everolimus und Ramucirumab (Monotherapie und in Kombination mit Paclitaxel) verglichen wurden. • Unter den sechs aktiven Therapieoptionen schnitten Ramucirumab+Paclitaxel und eine Monotherapie mit Paclitaxel am besten ab, während die Monotherapie mit Ramucirumab unterschiedlich eingestuft wurde. Sowohl die Kombinationstherapie von Ramucirumab+Paclitaxel als auch die Monotherapie mit Paclitaxel führen im Vergleich zu BSC zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens.

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Chrom P., Stec R. & Szczylik C. Second-line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Current Options and Future Perspectives. Anticancer Res. 2015;35:4575-4583 [39]	• In diesem Review-Artikel werden die aktuell verfügbaren und die in der Entwicklung befindlichen Therapieoptionen (Chemotherapien und zielgerichtete Therapien) für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom dargestellt, die auf einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Therapie versagt haben. • Unter den Chemotherapien, die in Studien in der Zweitlinie eingesetzt wurden und zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens geführt haben, werden Irinotecan und Docetaxel genannt und als zielgerichtete Therapie Ramucirumab (Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel). • Weitere in Studien untersuchte zielgerichtete Therapien wie Lapatinib, Everolimus, Sunitinib oder Sorafenib konnten in der Zweitlinie keine signifikante Therapieverbesserung zeigen. • Zu den in aktuellen Studien untersuchten Therapieoptionen in der Zweitlinie gehören Trastuzumab-Emtansin (HER2-positive Karzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs), Nimotuzumab (EGFR-überexprimierende Karzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs), Olaparib, BBI608, DHP107 (orales Paclitaxel) und Tesetaxel. • Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass eine Weiterführung einer systemischen Therapie auch nach dem Versagen einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Therapie im Vergleich zu BSC bei geeigneten Patienten das Überleben verlängert und die Lebensqualität verbessern kann. Eine signifikante Verbesserung der Wirksamkeit hat sich jedoch nur unter Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu einer Monotherapie mit Paclitaxel gezeigt. Des Weiteren kann eine Zweitlinien-Therapie die Lebensqualität verbessern und die krankheitsbezogenen Symptome lindern.

Veröffentlichung / Referenz	Zusammenfassung der Inhalte zu Therapien bzw. Therapieempfehlungen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
European Network for health technology assessment (EUnetHTA) - Joint Action 2 WP5 Strand A, Rapid assessment of pharmaceutical. Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model[®] for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma 2015 [15]	• Der Bericht bewertet die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu anderen Behandlungen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie und gutem Performance Status (ECOG-PS 0 oder 1). • Nachdem Ramucirumab der einzige zugelassene Wirkstoff für die zu behandelnde Patientenpopulation ist, wurden folgende Komparatoren basierend auf Leitlinien-Empfehlungen ausgewählt: - Docetaxel Monotherapie - Paclitaxel Monotherapie - Irinotecan Monotherapie - Best Supportive Care • Direkte Vergleiche der Behandlungsalternativen mit Ramucirumab wurden durch die Anzahl der verfügbaren Studien limitiert. Die indirekte Beweisführung des Vergleiches von Ramucirumab plus Paclitaxel zu Irinotecan, Docetaxel und BSC zeigte eine Mischung statistisch signifikanter und nicht statistisch signifikanter Erkenntnisse. Viele der Ergebnisse waren mit großen Konfidenzintervallen um den Punktschätzer assoziiert und wurden daher als unsicher gewertet. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Vorteil von Ramucirumab +Paclitaxel im Vergleich mit Irinotecan und BSC. • Der einzige direkte Vergleich mit einem der ausgewählten Komparatoren war die randomisierte kontrollierte RAINBOW Studie. Der Vorteil von Ramucirumab +Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel beim Gesamtüberleben war als klinisch relevant in dieser Patientenpopulation mit schlechter Prognose einzustufen. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte wie Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate unterstützten den beobachteten Effekt im Gesamtüberleben. Die Lebensqualität wurde über einen längeren Zeitraum im Ramucirumab +Paclitaxel-Arm aufrechterhalten im Vergleich zum Placebo +Paclitaxel-Arm. Der direkte Vergleich zeigte, dass fast alle Patienten mit Nebenwirkungen rechnen müssen, die unterschiedliche Ausprägung zwischen den Therapiearmen war nicht statistisch signifikant. [...] Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen waren klein und deuteten darauf hin, dass Ramucirumab plus Paclitaxel keine zusätzliche Belastung für die Patienten im Vergleich zu einer Paclitaxel Monotherapie darstellte.
BSC: Best Supportive Care; DCF: Docetaxel / Cisplatin / 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI: Folinsäure / 5-Fluorouracil / Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)	

Leitlinien

Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen für Patienten mit gutem bzw. ausreichendem Allgemeinzustand und unter Berücksichtigung der Vortherapie eine

Chemotherapie und / oder Ramucirumab als zielgerichtete Therapie in der Zweitlinie (Tabelle 3-4). Außerdem werden konkret die („off-label“ eingesetzten) Chemotherapien Irinotecan, die Taxane Docetaxel und Paclitaxel sowie die („off-label“ eingesetzten) Kombinationschemotherapien Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin (FOLFOX) oder Fluoruracil / Folinsäure / Irinotecan (FOLFIRI) empfohlen. Es finden sich jedoch keinerlei Hinweise darauf, dass den vom G-BA genannten älteren Zulassungen als mögliche Vergleichstherapien klinische Relevanz zukommt.

Tabelle 3-4: Übersicht der Therapieempfehlung in relevanten Leitlinien für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom

Gesellschaft / Organisation Leitlinie	Land / Datum	Zusammenfassung der Empfehlungen zur Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL) [40]	Deutschland / Februar 2012	Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte eine Zweit-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten. [...] Der einzige relevante prognostische Faktor, der in allen Arbeiten bestätigt wurde, ist der Performance Status. Mögliche Therapieregime sind die Monotherapie mit Irinotecan (z. B. Irinotecan 250 mg/m ² alle drei Wochen, Taxanen (z. B. Docetaxel 75 mg/m ² alle drei Wochen), sowie die unterschiedlichsten Kombinationsregime.
Waddell et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Journal of Surgical Oncology 2014;40: 584-591 [41]	Europa / Oktober 2013	Im Vergleich von BSC mit den Behandlungsoptionen Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel ist bei Patienten mit einem adäquaten Performance Status die Chemotherapie in der Zweitlinie mit einem verbesserten OS und Lebensqualität assoziiert. Die Wirksamkeit von Ramucirumab in der Monotherapie wurde für die Zweitlinien-Therapie mit einer 1B Empfehlung bestätigt.
Okines et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines - Annals of Oncology 2010;21 Suppl. 5: v50–v54 [42]	Europa / Dezember 2009	Für Patienten mit Krankheitsprogression nach Erstlinien-Chemotherapie und adäquatem Performance Status sollte der Einschluss in klinische Studien in Betracht gezogen werden. Alternativ könnte bei Patienten, deren Rezidiv länger als drei Monate nach vorangegangener Chemotherapie auftrat, eine erneute Behandlung mit dem gleichen Therapieregime in Erwägung gezogen werden.

Gesellschaft / Organisation Leitlinie	Land / Datum	Zusammenfassung der Empfehlungen zur Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom
Allum et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011;60:1449-1472 [43]	United Kingdom / April 2011	Palliative Chemotherapie in der Zweitlinie bei Magenkrebs und Tumoren des ösophagealen Übergangs: Die Standardtherapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs oder Tumoren des ösophagealen Übergangs sind unklar und wo immer möglich, wird empfohlen, Patienten in eine RCT einzuschließen. Daten aus Phase-II-Studien zeigten die Wirksamkeit im Zweitlinien-Setting für die folgenden Wirkstoffe / Kombinationsregime: Irinotecan in Kombination mit Cisplatin oder Fluoropyrimidinen, FOLFOX (Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin), Docetaxel-Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und Paclitaxel alleine oder in Kombination mit Platinsubstanz.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric cancer [44], Version 3.2015 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers [45], Version 3.2015	USA / 2015	Bevorzugte Substanzen für die zweite Therapielinie (in Abhängigkeit der Erstlinien-Therapie und des Performance Status): • Ramucirumab +Paclitaxel • Docetaxel • Paclitaxel • Irinotecan • Ramucirumab
BSC: Best Supportive Care; FOLFOX: Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin; OS: Gesamtüberleben (overall survival)		

Synoptische Evidenz

Gemäß dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis, sowie nationalen und internationalen Leitlinien, gibt es keine Standardtherapie für das fortgeschrittene Magenkarzinom in der zweiten Therapielinie. Die Empfehlungen richten sich nach vorangegangenen Chemotherapien, sowie dem Allgemeinzustand der Patienten. Die Recherche nach klinischer Evidenz und den Empfehlungen der Leitlinien ergab, dass neben BSC vor allem Irinotecan sowie die Taxane Docetaxel und Paclitaxel in der zweiten Therapielinie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom Anwendung finden.

Die in klinischen Studien und in der klinischen Praxis angewendeten Therapien haben für die vorliegende Indikation in Deutschland keine Zulassung und werden demnach „off-label“ – zumeist auf Basis kleinerer Phase-II-Studien - eingesetzt.

Gesamtfazit

Die Herleitung der ZVT gemäß den Kriterien aus dem 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfo ergab, dass sich weder ein formal zugelassener Wirkstoff oder eine nichtmedikamentöse Therapie, noch eine bereits durch den G-BA bewertete Therapie als

geeignete ZVT für Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel ableiten lässt. Innerhalb der Wirkstoffe, die auf Basis der weit zurückliegenden Zulassungen und gemäß ihren Fachinformationen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom nicht explizit ausgeschlossen sind, findet sich aufgrund fehlender Versorgungsrealität und fehlender Leitlinienempfehlung keine geeignete ZVT. Die Recherche zur synoptischen Evidenz belegt, dass die anerkannten und verwendeten Wirkstoffe für Deutschland „off-label“ im Anwendungsgebiet eingesetzt werden. Deren Einsatz wird in nationalen und internationalen Leitlinien ausdrücklich empfohlen. Die Vorgabe der ZVT als „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ impliziert durch die Formulierung „grundsätzlich“, dass es Ausnahmen von der Bedingung „unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ gibt.

Die Möglichkeit einer entsprechenden Vorgehensweise wird zudem durch frühere Verfahren der Nutzenbewertung und die jeweiligen G-BA-Beschlüsse gestützt. In den tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Idelalisib (Indikation: Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie [CLL]) basiert die G-BA-Bewertung u. a. auf einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter CLL untersucht. Im Verum-Arm erhielten die Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab, im Vergleichsarm Placebo+Rituximab. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform.

Abweichend von der vorgegebenen ZVT akzeptierte der G-BA bei der Nutzenbewertung von Idelalisib die Anwendung von Rituximab als ZVT, weil bei der Anwendung von Rituximab von keiner Unterversorgung auszugehen ist [46].

Dieses Vorgehen lässt sich auf die hier vorliegende Situation von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel übertragen. Auch durch die Anwendung von Paclitaxel im Vergleichsarm liegt in der RAINBOW Studie keine Unterversorgung vor, da Taxane als Therapieoption in den Leitlinien empfohlen und in der Praxis eingesetzt werden. Damit liegen im vorliegenden Fall robuste Kriterien vor, die für eine Monotherapie mit Paclitaxel in dieser Therapiesituation sprechen, ohne dass von einer Unterversorgung auszugehen wäre.

Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Ramucirumab stütze die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in ihrer schriftlichen Stellungnahme die Ansicht, dass - je nach Eignung der Patienten - Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) und Irinotecan neben BSC als in der Praxis relevante und gemäß den Vorgaben der gültigen Leitlinien geeignete Vergleichstherapien heranzuziehen sind [47]. Aus den in der synoptischen Evidenz dargelegten Gründen und aufgeführten Argumenten sieht Lilly im Einklang mit den maßgeblichen deutschen Fachgesellschaften DGHO und DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verauungs- und Stoffwechselkrankheiten) daher nur nicht zugelassene Optionen als potentielle und zu berücksichtigende ZVT. Eine formale Zulassung von Paclitaxel als Monotherapie liegt nicht vor. Es ist jedoch festzustellen, dass Paclitaxel ausschließlich als Kombinationstherapie mit Ramucirumab basierend auf den Daten der

RAINBOW Studie und der Cyramza® Fachinformation für die Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen ist [1].

Innerhalb der nicht zugelassenen Behandlungsoptionen spielen die Taxane eine bedeutende Rolle bei der Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Klinische Studien belegen, dass Docetaxel und Paclitaxel eine vergleichbare Wirksamkeit bei Patienten im fortgeschrittenem Stadium aufweisen [29-30]. Aufgrund des verbreiteten Einsatzes in der Erstlinien-Therapie und der höheren Toxizität von Docetaxel, spielt es in Deutschland in der Zweitlinien-Therapie eine geringere Rolle - hier ist Paclitaxel die bevorzugte Option [48]. Im Dossier wird daher das in Kombination mit Ramucirumab zugelassene Paclitaxel als eine der möglichen patientenindividuellen Therapien nach Maßgabe des Arztes dargestellt und der Zusatznutzen von Ramucirumab plus Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel abgeleitet. Diese Wahl wird gestützt durch die aktuelle S3-Leitlinie für das Magenkarzinom, die Irinotecan oder Taxane vorsieht und damit eine Therapieoption des Arztes darstellten. Neben Paclitaxel werden außerdem Docetaxel, Irinotecan und das Kombinationschemotherapie-Regime FOLFIRI als mögliche Patientenindividuelle Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen Magenkarzinom in der Zweitlinien-Therapie gesehen und daher als mögliche ZVT bei der Darstellung der Kosten berücksichtigt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation von Ramucirumab bzw. des jeweiligen genannten Wirkstoffes entnommen [1,16-24].

Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 dienen die Niederschriften der Beratungsgespräche (Vorgänge 2013-B-100 [14] und 2014-B-091 [13]), das erste Dossier zur frühen Nutzenbewertung, die Nutzenbewertung selbst und die Beschlussfassung zu Ramucirumab in der hier vorliegenden Indikation. Weitere Informationen über das Verfahren und die Bewertungen anderer Wirkstoffe stammen von der G-BA Homepage.

Der Zulassungsstatus von Ramucirumab bzw. Dokumente über die Zulassung wurden anhand entsprechender Quellen der EMA diskutiert. Der Status von Ramucirumab als Orphan Drug wurde auf der EMA Homepage zum Zeitpunkt der Zulassung des Magenkarzinoms dokumentiert [2]. Zudem wurde der Orphan Drug Status vom COMP am 11. November 2014 bestätigt [5]. Die Änderungen bezüglich des Orphan Drug Status wurden der EMA Homepage (Rare disease designations) entnommen [11].

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis darzulegen, wurde eine Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten, Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Leitlinien zu Behandlungsmöglichkeiten und Leitlinienempfehlungen des fortgeschrittenen

Magenkarzinoms durchgeführt. Die Suche erfolgte über die OVID-Plattform in systematischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library) und in Leitliniendatenbanken. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine ausführliche Beschreibung der Recherche sowie Angaben zu den Suchalgorithmen, die Ein- und Ausschlusskriterien und die Anzahl der gefundenen Treffer sind in einem gesonderten Dokument dargelegt [27].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
2. 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.
3. European Commission. Community register of medicinal products for human use - Product information: Cyramza. 2014. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h957.htm>.
4. Eli Lilly and Company. Regulatory Response: Outstanding Issues. LY3009806 (IMC-1121B, Ramucirumab, Cyramza). Committee for Orphan Medicinal Products (questions 13-Oct-2014). 2014.
5. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes of the 11-13 November 2014 meeting. 2014 Dezember. Report No.: EMA/COMP/638338/2014.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, juris GmbH - www.juris.de. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. 2016.
7. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014.
8. 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.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015.

11. European Medicines Agency. EU/3/12/1004: Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. 2016. Report No.: EU/3/12/1004.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Ramucirumab zur Behandlung des Magenkarzinoms. 2016.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-091. Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebs. 2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-100. Ramucirumab. 23.1.2014.
15. European network for health technology assessment. Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model[®] for Rapid Effectiveness Assessment - Ramucirumab in combination with Paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Pilot ID: WP5 - SA4). 2015.
16. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation CARMUBRIS[®] Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2010.
17. Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai 2014.
18. TEVA GmbH. Fachinformation Epi Teva[®] 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung. Juni 2014.
19. Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A. Fachinformation Ribofluor[®] 50 mg/ml Injektionslösung. März 2015.
20. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac 10 mg/Durchstechflasche und 15 mg/Durchstechflasche bzw. jeweils 1 mg/ml nach vorgeschriebener Rekonstitution, Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung. März 2014.
21. Nordic Group BV. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln, Teysuno 20 mg/5,8 mg/ 15,8 mg Hartkapseln. September 2013.
22. Roche Registration Limited. Fachinformation Xeloda[®] 150 mg Filmtabletten, Xeloda[®] 500 mg Filmtabletten. September 2015.
23. Roche Registration Limited. Fachinformation Herceptin[®] 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. September 2015.
24. Aventis Pharma S.A. Fachinformation TAXOTERE[®] 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAXOTERE[®] 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAXOTERE[®] 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mai 2015.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tegafur / Gimeracil / Oteracil. 2012.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2011-B-036 Tegafur, Gimeracil, Oteracil. 2012.

27. AMS Advanced Medical Services GmbH. Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie. 2016.

28. Wiedmann MW, Mossner J. New and emerging combination therapies for esophageal cancer. *Cancer Manag Res.* 2013;5:133-146.

29. Chon HJ, Rha SY, Im CK, Kim C, Hong MH, Kim HR, et al. Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-FU and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association.* 2009;41(4):196-204.

30. Park SH, Lee WK, Chung M, Lee Y, Han SH, Bang SM, et al. Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs.* 2006;17(2):225-229.

31. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24(11):2850-2854.

32. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2014;9(9):e108940.

33. Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60320.

34. Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Rosello S, Perez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(1):60-67.

35. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *British journal of cancer.* 2016;114(4):381-387.

36. Kanagavel D, Fedyanin M, Tryakin A, Tjulandin S. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(41):11621-11635.

37. Mahipal A, Choi M, Kim R. Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Where Do We Stand? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2015;13(10):1281-1291; quiz 1292.

38. Badiani B, Maratea D, Messori A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World journal of clinical oncology.* 2015;6(4):73-79.

39. Chrom P, Stec R, Szczylik C. Second-line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Current Options and Future Perspectives. *Anticancer research.* 2015;35(9):4575-4583.

40. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion (Version vom 02.2012: Gültigkeit bis zum 14.02.2017 verlängert). 2015. Aufgerufen am: 23.02.2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-

009l S3 Magenkarzinom Diagnostik Therapie Adenokarzinome oesophagogastraler Uebergang 2012-verlaengert.pdf.

41. 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. Eur J Surg Oncol. 2014;40(5):584-591.
42. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Group EGW. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v50-54.
43. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011;60(11):1449-1472.
44. National Comprehensive Cancer Network (NCCNGuidelines®). Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. (Version 3.2015) 2015.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCNGuidelines®). Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. (Version 3.2015). 2015.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. 2015.
47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ramucirumab veröffentlicht am 5. Mai 2015, Vorgangsnummer 2015-02-01-D-150, IQWiG Bericht Nr. 295. 2015.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ramucirumab. 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.

Die relevante Zielpopulation für eine Ramucirumab-Kombinationstherapie sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie und damit Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Zur allgemeinen Erläuterung werden jedoch zunächst Begriffsbestimmungen vorgenommen sowie die verschiedenen Lokalisationen, Typen und Stadien der Erkrankung beschrieben.

Allgemeine Begriffsbestimmung

Der Begriff Magenkarzinom wird für Krebserkrankungen verwendet, die ihren Ursprung im Magen oder im gastroösophagealen Übergang (GEJ) haben [1-2] (wobei der GEJ definitionsgemäß den Bereich von 5 cm proximal und distal der Kardia umfasst [3]). Wenn im Folgenden daher von einem Magenkarzinom gesprochen wird, schließt dieses grundsätzlich die Adenokarzinome des GEJ (AEG) mit ein, sofern nicht explizit im Einzelfall gesondert eine spezielle Therapiesituation beschrieben wird.

Sowohl Karzinome des Magens als auch AEG sind unter der gleichen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten der WHO (Weltgesundheitsorganisation) 10. Revision – ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Klassifikation (C16) – bösartige Neubildungen des Magens eingruppiert [4].

Die AEG werden zudem nach der Lokalisation des Tumors nach Siewert wie folgt eingeteilt:

AEG Typ I entstammen Zellen des distalen Ösophagus, infiltrieren den GEJ „von oben“. Die AEG I repräsentieren daher eine Gruppe der Ösophaguskarzinome und werden in diesem Dossier nicht behandelt. AEG Typ II stellen die eigentlichen Kardiakarzinome dar, während der Typ III als subkardiales Magenkarzinom den GEJ „von unten“ infiltriert [5]. Die AEG Typ II und III nach Siewert sind somit die eigentlichen GEJ-Karzinome und damit Gegenstand der weiteren Darstellung (vgl. Abbildung 1).

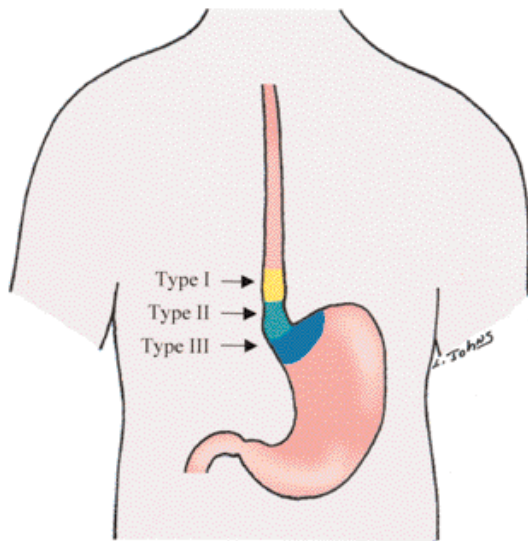


Abbildung 1: Tumore des gastroösophagealen Übergangs (Typ I-III nach Siewert)

Quelle: [5]

Nach Literaturangaben sind etwa 79-95% aller malignen Neubildungen des Magens Adenokarzinome, während sich die restlichen Anteile aus Lymphomen, gastrointestinalen Stromatumoren, neuroendokrinen Tumoren und sonstigen Karzinomen zusammensetzen [1,6-10].

Medizinische Klassifikation Magenkarzinom

Die ICD-10 [11] stuft das Magenkarzinom unter C16 - bösartige Neubildungen des Magens - ein, einschließlich C16.9 (Magen, nicht spezifiziert), C16.0 (Kardia, welche die AEG einschließt) sowie C16.1 (Fundus) [4].

Magenkarzinom: Klassifikation der Erkrankung

Zur Charakterisierung der Erkrankung werden die Klassifikationssysteme nach Lauren [6] und der WHO [12] verwendet. Die Lauren-Klassifikation [6] basiert auf der Tumorlokalisation und dem histopathologischen Muster der Adenokarzinome und charakterisiert das Magenkarzinom entweder als diffusen oder intestinalen Typ [13]. Diffuse Adenokarzinome wachsen primär in die Magenwand und Mukosa, sind häufig im distalen Teil des Magens lokalisiert, betreffen tendenziell jüngere Menschen, neigen zu Metastasierungen des Bauchfells und haben eine schlechtere Prognose. Intestinale Adenokarzinome bilden in der Regel tubuläre oder Drüsenstrukturen im proximalen Bereich des Magens, metastasieren tendenziell in viszerale Organe wie die Leber und werden häufiger bei älteren Menschen beobachtet [13-14].

Die WHO-Klassifikation (2010) beschreibt neben einigen seltenen histologischen Varianten vier wichtige histologische Muster des epithelialen Magenkarzinoms, basierend auf dem Grad der Ähnlichkeit zu metaplastischem intestinale Gewebe: papillär, tubulär, muzinös und schlecht kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinome). Tubuläre und papilläre Adenokarzinome sind die häufigsten histologischen Typen, die vor allem beim frühen Magenkarzinom zu beobachten sind.

Papilläre Adenokarzinome betreffen tendenziell eher ältere Patienten, treten gehäuft im proximalen Magen auf und metastasieren häufig in die Leber und die Lymphknoten [15]. Muzinöse Adenokarzinome – ca. 10% aller Magenkarzinom-Fälle – werden so benannt, wenn der Tumor mehr als 50% extrazelluläre muzinöse Bestandteile enthält [15]. Siegelringzellkarzinome treten eher in späteren Stadien des Magenkarzinoms auf und bestehen aus einer Mischung von Siegelringzellen und Nicht-Siegelringzellen [15-16]. Im Allgemeinen zeichnen sich Siegelringzellkarzinome im Vergleich zu den sonstigen Adenokarzinomen nach Adjustierung für das Tumorstadium nicht durch eine schlechtere Prognose aus [16].

Tumorstadium: Frühes vs. fortgeschrittenes Magenkarzinom

Adenokarzinome des Magens können in zwei wesentliche klinisch-pathologische Kategorien unterteilt werden: frühes Magenkarzinom (early gastric cancer, EGC) und fortgeschrittenes Magenkarzinom. EGC sind tendenziell kleinere Tumore, die sich, unabhängig vom Lymphknotenstatus, auf die Mukosa und / oder Submukosa beschränken.

Fortgeschrittene Magenkarzinom-Erkrankungen sind Adenokarzinome, die mindestens die Muscularis propria einschließen (vgl. Abbildung 2) [17].

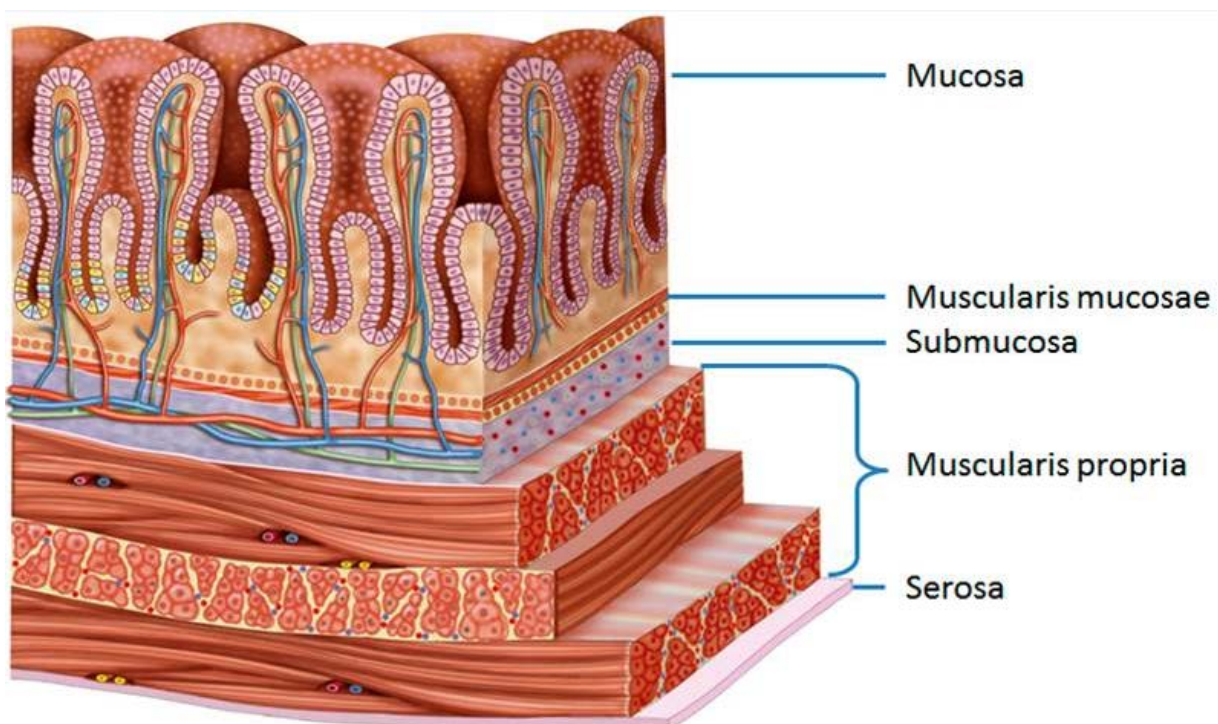


Abbildung 2: Aufbau der Magenwand

Quelle: [18]

EGC stellen ca. die Hälfte der resezierten Magenkarzinom-Fälle in Asien. In westlichen Ländern liegt ihr Anteil lediglich bei 15-21% [19], hier bilden fortgeschrittene Adenokarzinome die Mehrheit der diagnostizierten Fälle. Die kurative Chirurgie bzw. eine Gastrektomie ist die bevorzugte Therapieoption für EGC [19] mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 85% [19] bzw. 90% [20]. Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom weisen in der Regel Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose auf, so dass ihre Prognose aufgrund dessen schlechter ausfällt. Nach einer aktuellen Übersicht sind es mehr als die Hälfte der Magenkarzinom-Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose oder einer Resektion Lymphknotenmetastasen aufweisen [21]. Das Gesamtüberleben nach einer potentiell kurativen Resektion ist signifikant länger bei Patienten mit negativem als mit positivem Lymphknotenstatus. Es gibt allerdings weiterhin kontroverse Diskussionen hinsichtlich des optimalen Umfangs einer Lymphknotenentfernung im Rahmen einer potentiell kurativen Operation, da zwei randomisierte europäische Studien für eine umfangreiche Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil, aber eine erhöhte Mortalität und Morbidität zeigten [21].

Ätiologie und Risikofaktoren

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) den wichtigsten Risikofaktor darstellt [22]. Eine Infektion mit *H. pylori* induziert eine chronische Gastritis, die bei einem Teil der Patienten über eine atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie zu einem Magenkarzinom führen kann [22]. Es besteht hier eine Abhängigkeit von Wirts- und Umweltfaktoren sowie der genetischen Ausstattung des infizierenden *H. pylori*-Stammes [22-23].

Von den weiteren identifizierten Risikofaktoren sind einige spezifisch für das Adenokarzinome des Magens, während andere spezifisch für AEG sind, wodurch die unterschiedliche Ätiologie dieser Subtypen deutlich wird.

Faktoren, die das Risiko für Adenokarzinome des Magens erhöhen, sind eine Ernährung mit hohem Anteil an geräucherten, gesalzenen oder gepökelten Lebensmitteln, getrockneten Fisch- und Fleischspezialitäten sowie industriell verarbeiteten Kohlenhydraten [24-26], eine *H. pylori*-Infektion des Magens [27], eine familiäre Magenkarzinom-Anamnese [22,28-29], genetische Prädisposition wie z. B. eine Mutation im E-Cadherin-Gen [22] sowie Rauchen [24]. Weitere Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, höheres Alter (z. B. über 50 Jahre) sowie eine nicht-kaukasische Herkunft [30]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [31].

Die im Vergleich zum Adenokarzinom des Magens etwa zehnmal selteneren AEG haben ein unterschiedliches Risikoprofil und epidemiologische Charakteristika [32]. Die wichtigsten Risikofaktoren für AEG sind ein Barrett-Ösophagus [5,33] als eine Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), Rauchen, Übergewicht sowie eine GERD selbst [34-36]. Im Gegensatz dazu sind *H. pylori*-Infektionen nachweislich mit einer erniedrigten Inzidenz von AEG assoziiert [34,37-38]. Die grundlegenden Mechanismen dieses Zusammenhangs sind derzeit noch unklar. Vermutete Mechanismen sind eine

verminderte Magensäureproduktion, eine Deregulation von Zytokinen bzw. Hormonen oder intestinale Mikrobiomveränderungen [34].

Obwohl viele Risikofaktoren für ein Magenkarzinom identifiziert werden konnten, ist für die meisten der betroffenen Patienten – mit Ausnahme der genannten E-Cadherin-Mutation – eine eindeutige Ursache der Karzinogenese bisher nicht bekannt.

Tumorstaging

Die Stadieneinteilung des Tumors, das sogenannte „Staging“, basiert auf Größe und / oder Umfang bzw. der Ausbreitung des Primärtumors im Körper [39]. Die genaue Bestimmung des jeweiligen Stadiums des Tumors jedes einzelnen Patienten ist der Schlüssel für die optimale Behandlungsstrategie und die Abschätzung der weiteren Prognose.

Die TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation [40] ist das am weitesten verbreitete und von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) [41], der japanischen Gastric Cancer Association [42] und der European Society for Medical Oncology (ESMO) [43-44] akzeptierte Staging System. Die TNM-Einteilung (7. Auflage) basiert auf der Größe und Ausdehnung des Primärtumors in das umgebende Gewebe (T), der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (N) sowie auf dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Weiterhin gibt das AJCC eine Einteilung in klinische Stadien nach dem anatomischen Staging (7. Auflage) vor. Hierbei werden prognostisch ähnliche Patientenkohorten durch das TNM-Stadium definiert und als klinisches Stadium benannt [41,45].

Das AJCC Staging Manual [41] gibt unterschiedliche TNM Staging Systeme für Karzinome des Magens (distal und proximal) sowie für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs an. Diese werden im Folgenden in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation (7. Auflage), Magenkarzinom [45]

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa und Bindegewebe ohne Infiltration des viszerale Peritoneums oder benachbarter Strukturen. T3-Tumore schließen solche mit einer Ausbreitung in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum oder in das große oder kleine Netz ein, ohne Perforation des viszerale Peritoneums
T4	Tumor infiltriert Serosa (viszerale Peritoneum) oder benachbarte Strukturen

T4a	Tumor infiltriert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen, z. B. Milz, Querdarm, Leber, Diaphragma, Pankreas, Bauchdecke, Nebenniere, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum
N = Lymphknotenstatus	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M = Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3-6: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Magenkarzinom [45]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stadium IIIB	T4b	N0 oder N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stadium IIIC	T4b	N2 oder N3	M0
	T4a	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Primärtumor;
Tis: Tumor in situ

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs

Die Staging-Systeme für AEG variieren in unterschiedlichen Ländern [46]. In Deutschland sowie vielen anderen Ländern werden AEG (Tumore, die im Abstand von maximal 5 cm proximal zum Magen liegen und in den gastroösophagealen Übergang hineinreichen) basierend auf der 7. Auflage des AJCC-Staging-Manuals [41] nach dem TNM-Schema der Ösophaguskarzinome klassifiziert (vgl. Tabelle 3-7) [47]. Das Staging-System der Ösophagustumore ist ähnlich wie jenes für das Magenkarzinom aufgebaut, schließt aber auch eine zusätzliche Kategorie ein, die sich auf den Grad des Tumors nach mikroskopischer Auswertung bezieht (Tabelle 3-8) [41,47].

Tabelle 3-7: TNM Klassifikation (7. Auflage), Tumore des Ösophagus und AEG [47]

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige Dysplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
T4a	Resezierbarer Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Nicht-resezierbarer Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N = Lymphknoten Status	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
M = Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Tis: Tumor in situ	

Tabelle 3-8: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Adenokarzinome des Ösophagus und AEG [47]

Stadium	T	N	M	Grad
Stadium 0	Tis (HGD)	N0	M0	1,X
Stadium IA	T1	N0	M0	1-2,X
Stadium IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2,X
Stadium IIA	T2	N0	M0	3
Stadium IIB	T3	N0	M0	Jeder
	T1-2	N1	M0	Jeder
Stadium IIIA	T1-2	N2	M0	Jeder
	T3	N1	M0	Jeder
	T4a	N0	M0	Jeder
Stadium IIIB	T3	N2	M0	Jeder
Stadium IIIC	T4a	N1-2	M0	Jeder
	T4b	Jedes N	M0	Jeder
	Jedes T	N3	M0	Jeder
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder
HGD: hoch-gradige Dysplasie; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Primärtumor; Tis: Tumor in situ; X: kann nicht beurteilt werden				

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Symptome des Magenkarzinoms sind Verdauungsbeschwerden, abdominale Beschwerden, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, frühes Sättigungsgefühl, Anorexie, Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust und Blutungen [48]. Spezielle Symptome für AEG sind Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Schlucken und Gewichtsverlust [5]. Da die Symptome unspezifisch sind, wird die Diagnose besonders in westlichen Ländern oft erst in einem späten Verlauf der Erkrankung bzw. in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 25% für alle Stadien [49].

In den westlichen Ländern werden zudem 80-90% der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz mit 5-Jahres-Überlebensraten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium kleiner 10% [50]. Ohne Therapie versterben Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach wenigen Monaten. Patienten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium weisen damit insgesamt eine schlechte Prognose auf.

Diagnose und Screening

Die Endoskopie als „Goldstandard“ zur Diagnose eines Magenkarzinoms ermöglicht die direkte Darstellung der Magenschleimhaut, die Detektion winziger Läsionen beim frühen Magenkarzinom und die Biopsie der Schleimhaut zur histopathologischen Auswertung [51-53]. Mit der Endoskopie kann die diagnostische Sensitivität bis zu 98% betragen [54]. Die Computertomographie (CT) als ein nicht-invasives Verfahren wird routinemäßig zur Diagnostik der Ausbreitung in Lymphknoten oder andere Organe (der Metastasierung) bei Patienten mit einem Magenkarzinom durchgeführt [2]. Obwohl mittels CT-Aufnahmen Lebermetastasen und andere Fernmetastasen (M) diagnostiziert werden können, werden in der Regel die Lymphknotenbeteiligung (N) nicht ausreichend erfasst und die Tumorgöße (T) überschätzt [2]. Daher wird im Rahmen der ersten Diagnose eine zusätzliche endoskopische Ultraschalluntersuchung verwendet, um die Tumorgöße und die regionale Lymphknotenbeteiligung zu erfassen. Die endoskopische Ultraschalluntersuchung ist jedoch andererseits nicht zur Erfassung von Fernmetastasen geeignet [2]. Die Laparoskopie als invasivste Form des Stagings ist zur Diagnostik von peritonealen Metastasen sensitiver als eine CT; wichtig ist dies, da eine peritoneale Metastasierung eine kurative Resektion zumeist ausschließt [55-56]. Die routinemäßige Durchführung einer Laparoskopie ist in Deutschland jedoch unüblich.

Ein Massen-Screening kann in der Früherkennung und Diagnose von Magenkarzinomen hilfreich sein. Das Magenkarzinom ist potentiell heilbar und die Prognose und das Überleben der Patienten wird verbessert, wenn er in einem frühen Stadium erkannt und behandelt wird [57].

Viele Länder in Ostasien mit hohen Inzidenzraten entwickelten entsprechende nationale Leitlinien zum Screening auf Magenkarzinome [58], die die Früherkennung und Diagnose eines Magenkarzinoms erleichtern. Sie ermöglichen, dass die Mehrheit (50-80%) der Tumore in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden [58]. Die meisten anderen, vor allem westliche Länder haben keine nationalen Screening-Programme. Insbesondere in den westlichen Ländern wird die Diagnose Magenkarzinom daher in der Regel erst im späteren Verlauf der Erkrankung gestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind etwa 80% der Adenokarzinome des Magens in einem fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen oder metastasierten) Stadium mit der dementsprechend deutlich eingeschränkteren Prognose [12].

In vielen Ländern, beispielsweise in den USA, Kanada und in vielen westeuropäischen Ländern einschließlich Deutschland, in denen das Risiko für ein Magenkarzinom vergleichsweise gering ist, gibt es keine nationalen Screening-Richtlinien. Darüber hinaus gibt es keine entsprechenden Screening-Programme für die Erkennung von Magenkarzinomen in Populationen mit geringem Risiko.

Inzidenz

Im Jahr 2012 wurden nach GLOBOCAN-Daten mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Unter diesen waren nahezu eine Million Menschen mit diagnostiziertem Magenkarzinom (6,8%), so dass das Magenkarzinom die fünfthäufigste

diagnostizierte Krebserkrankung in der Welt darstellt. Mehr als 70% aller Fälle eines Magenkarzinoms traten in Entwicklungsländern, insbesondere in Ostasien, auf und die Inzidenzraten für Männer waren dabei fast doppelt so hoch wie die bei Frauen [59].

Die geschätzten Inzidenzraten für das Magenkarzinom in Europa betragen für 2008 149.200 Fälle [60] und für 2012 139.595 Fälle [61]. Insgesamt zeigten sich sowohl eine Abnahme der Inzidenzraten und der Mortalität in der EU (Europäischen Union), mit weiterhin relativ hoher Inzidenz insbesondere in Osteuropa [49].

Mortalität

Das Magenkarzinom ist weltweit die dritthäufigste Krebs-Todesursache mit etwa 723.000 Todesfällen im Jahr 2012 und einer doppelt so hohen Sterblichkeit für Männer im Vergleich zu Frauen [59].

Die höchsten geschätzten Mortalitätsraten liegen in Ostasien, die niedrigsten in Nordamerika. Hohe Mortalitätsraten werden für beide Geschlechter in Zentral- und Osteuropa sowie in Zentral- und Südamerika beschrieben [59].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [60] und für 2012 107.313 Todesfälle [61].

Epidemiologische Daten speziell für Deutschland werden im Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt und diskutiert.

Charakterisierung der Zielpopulation

Ramucirumab (Cyramza®) ist zugelassen in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [62]. Es handelt sich also um die Therapie eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, entsprechend Stadium IV gemäß der Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8 und / oder bei lokaler Inoperabilität T4 nach der Tabelle 3-5 und Tabelle 3-7.

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 Magenkarzinom ist weltweit je nach Quelle die vierthäufigste [63-64] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 die fünfhäufigste [59] Tumorart sowie die

zweithäufigste [63-64] bzw. dritthäufigste [59] Krebstodesursache, so dass die Therapie des Magenkarzinoms auch weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden gesundheitlichen Herausforderungen darstellt. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Magenkarzinom betragen über alle Stadien berechnet ca. 24%. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten [50,65]. 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 [63]. In westlichen Ländern werden zudem 80-90% der Patienten entweder in einem fortgeschrittenen inoperablen bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [50].

Die Situation in Deutschland wird in den folgenden Textpassagen genau beschrieben.

Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim Magenkarzinom

Für Patienten, bei denen ein Magenkarzinom oder AEG in einem frühen Krankheitsstadium oder mit lokalisierter Erkrankung diagnostiziert wird, ist die chirurgische Resektion mit teilweiser oder vollständiger Gastrektomie die einzige Option mit einem kurativen Potential [66]. Allerdings stellen entsprechende Eingriffe beim Magenkarzinom eine große Belastung v. a. für Patienten mit funktioneller Einschränkung durch Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen) oder tumorbedingter Verschlechterung des Allgemein- und / oder Ernährungszustands dar, so dass lediglich Patienten mit einem adäquat erhaltenen Allgemeinzustand für diese chirurgische Intervention in Betracht kommen [67].

Studien haben zudem gezeigt, dass die Kombination von Chirurgie mit einer perioperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie die 5-Jahres-Überlebensraten verbessert [68-69]. Dieser Therapieansatz wird häufig in den USA und Europa verfolgt [70]. Grundsätzlich kann für Patienten mit einem Magenkarzinom auch eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie in Betracht gezogen werden, diese wird jedoch hauptsächlich in asiatischen Ländern durchgeführt [68]. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist eine weitere Option und stellt noch immer den Standard der Versorgung der Patienten in den USA dar, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen [70]. Verschiedene Kombinationen von präoperativen und postoperativen Chemotherapie und Bestrahlung werden derzeit untersucht.

Trotz einer Resektion mit initial kurativer Intention erleiden bis zu 70% der Patienten in der Folge ein häufig inkurables Rezidiv [66]. Bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom, für die keine kurative Option (mehr) existiert, ist eine palliative, antineoplastische Therapie die einzige Alternative zu Best supportive care (BSC). Hauptziel der palliativen (Chemo-) Therapie ist der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität (QoL) für die Patienten durch Linderung von Schmerzen, Symptomlinderung sowie psychologische und soziale Unterstützung. Es wurde nachgewiesen, dass systemische Chemotherapien zu einem erhöhten Gesamtüberleben, verbesserter Symptomkontrolle und QoL im Vergleich zu BSC alleine führen [71]. Diese Therapie sollte Patienten mit einem entsprechend ausreichenden Allgemeinzustand angeboten werden. Eine

endoskopische oder strahlentherapeutische palliative Therapie, einschließlich des Einsatzes von Metallstents, Bougierung, Laserablationen oder endoskopischer Brachytherapie kann zur Symptomlinderung, insbesondere bei Patienten mit einem AEG, eingesetzt werden.

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten und Leitlinien:

Einen Überblick über die derzeit möglichen Therapieoptionen bietet das folgende Therapieschemata in Abbildung 3:

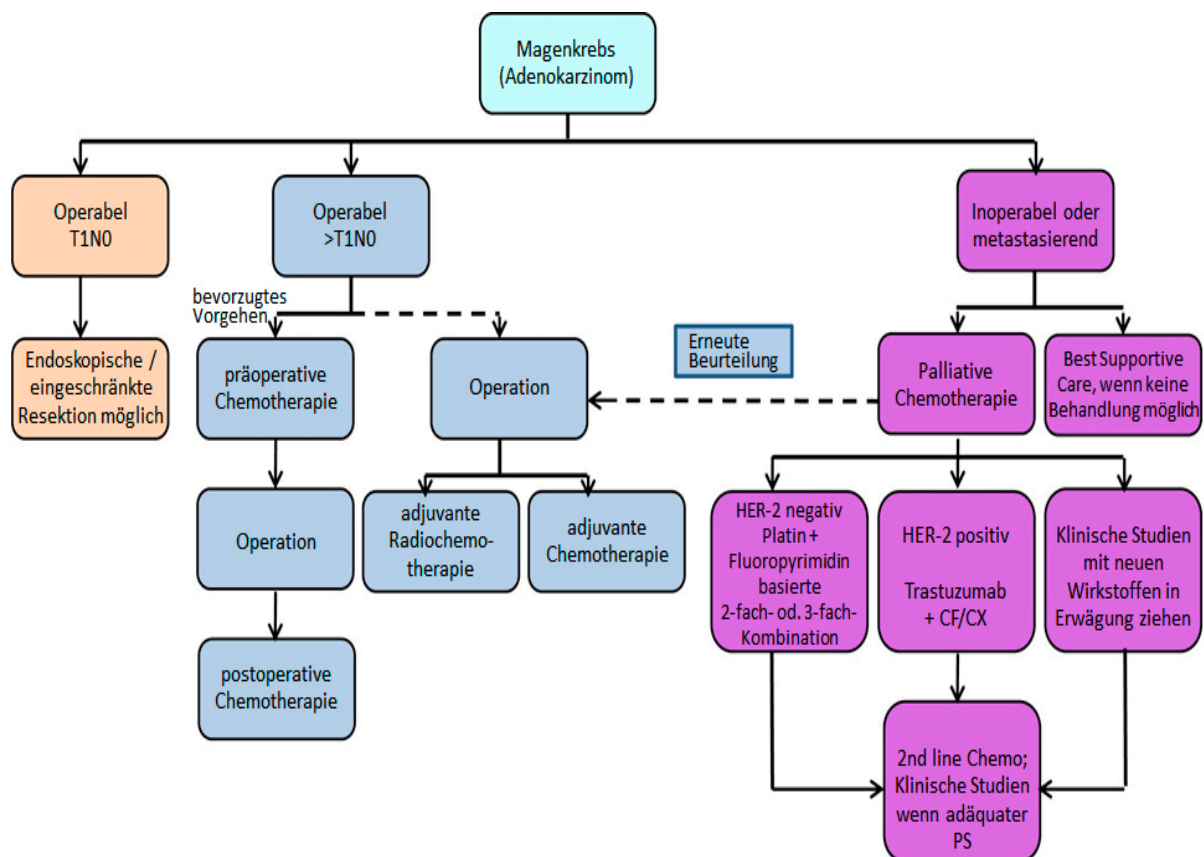


Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms [43]

PS: Performance Status; CF/CX: Cisplatin, 5-Fluorouracil / Cisplatin, Capecitabin; HER-2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; T: Primärtumor; N: Lymphknoten

Palliative Erstlinien-Therapie beim Magenkarzinom

Für Patienten mit einem nicht operablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom ist nach internationalen und der deutschen S3-Leitlinie eine Chemotherapie der wesentliche Bestandteil der palliativen Therapiestrategie. Es stehen einige Zytostatika für eine Erstlinien-Therapie zur Verfügung. Derzeit existiert kein weltweit anerkannter Standard bezüglich des bevorzugten Chemotherapie-Regimes für Magenkarzinom-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. In den jeweiligen Leitlinien zur Therapie des Magenkarzinoms bestehen in verschiedenen Ländern, vor allem zwischen asiatischen und westlichen Ländern, teilweise deutliche Unterschiede im Behandlungsansatz. Eine Zweifachkombination mit S-1 (Teysono®) und Cisplatin ist der Standard in der Erstlinien-

Therapie in Japan [72]. In westlichen Ländern wird häufiger eine Dreifachkombination mit einem Taxan, Platin und Fluoropyrimidin in der Erstlinien-Therapie verwendet [22,66].

Häufig verwendete Chemotherapie-Schemata sind Dreifachkombinationen mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (ECF), Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX), Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX), Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF) oder Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU / Folinsäure (FLOT). Die Auswahl der Kombination unterliegt lokalen Präferenzen.

Häufiger verwendete Zweifachkombinationen sind Cisplatin und 5-FU (CF), Cisplatin und Capecitabin (CX), Oxaliplatin und 5-FU oder Irinotecan und 5-FU [46].

Mögliche palliative Erstlinien-Therapien für Patienten in gutem Allgemeinzustand stellen Dreifachkombinationen dar, die ein Taxan (z. B. Docetaxel), Platin (Cisplatin, Oxaliplatin) und Fluoropyrimidin (z. B. 5-FU) enthalten. Teilweise wird anstatt des Taxans auch ein Anthracyclin (z. B. Epirubicin) eingesetzt. Therapien mit Dreifachkombinationen zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Zweifachkombinations-Chemotherapien [73]. Die Verwendung von Dreifachkombinations-Chemotherapien wird aufgrund der erhöhten Toxizitätsraten anhaltend kontrovers diskutiert.

Die ESMO-ESSO-ESTRO-Leitlinie verweist für Patienten im Stadium IV auf die übliche Verwendung einer Platin / Fluoropyrimidin-Kombination, zudem auf die bereits erwähnte kontroverse Diskussion zur Verwendung von Dreifachkombinationen. Dies gilt umso mehr, da der Benefit in Meta-Analysen nur für Anthracyclinkombinationen gezeigt wurde [43-44]. Der Einsatz von Trastuzumab als zielgerichtete Substanz wird bei Patienten mit HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2) positiven Tumoren empfohlen [43-44].

Zusammenfassend sollte gemäß der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Als Therapieziele werden die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der QoL beschrieben. Bei Tumoren ohne HER2-Überexpression ist eine systemische platin- / fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert. Eine Dreifachkombination führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (Median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachkombination zu einem signifikanten Überlebensvorteil, allerdings verbunden mit einer höheren Rate an Toxizitäten. Eine Dreifachkombination sollte daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden [22].

Zweitlinien-Therapie (second-line-Therapie)

Trotz initialen Ansprechens auf die Erstlinien-Therapie erleiden Patienten einen Progress unter Erstlinien-Therapie oder ein Rezidiv danach [66]. Für diese beiden Therapiesituationen existieren derzeit – bis auf Ramucirumab bzw. die Kombination mit Paclitaxel – keine Standards und kein explizit für diese Therapielinie zugelassenes Medikament [74]. 2011 konnte mit einer kleinen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie (40 Patienten) mit Irinotecan als Zweitlinien-Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC in kaukasischen Patienten gezeigt werden [75]. Auch für Docetaxel konnte in einer

offenen multizentrischen Phase-III-Studie (COUGAR-02) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC in kaukasischen Patienten gezeigt werden [76]. In japanischen bzw. asiatischen Studien mit geringerer Patientenzahl wurden Zweitlinien-Therapien in der Regel auf Irinotecan- oder Taxan-Basis untersucht [46,73,77-79]. Auch in diesen offenen, methodisch somit weniger hochwertigen Studien konnte eine Steigerung des Gesamtüberlebens durch eine Chemotherapie in der Zweitlinie nachgewiesen werden, so dass Patienten in dieser Therapiesituation eine Prognose von ca. vier bis sechs Monaten medianes Gesamtüberleben aufweisen.

Weitere randomisierte Studien zur Abklärung des Stellenwertes verschiedener Substanzen und Schemata in der Zweitlinien-Therapie werden zurzeit durchgeführt.

Eine Zweitlinien-Therapie, die Irinotecan oder ein Taxan wie z. B. Docetaxel einschließt, wird üblicherweise nur bei Patienten mit gutem Performance Status (PS) zur Kontrolle der Tumorsymptome und Verbesserung der QoL empfohlen. Einige Leitlinien, z. B. die der ESMO, führen für eine Zweitlinien-Therapie eine nachgewiesene Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber BSC an und empfehlen Therapieoptionen wie Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel oder alternativ einen „Rechallenge“ der Chemotherapie, die zuvor bereits in der Erstlinie eingesetzt worden ist, falls die Tumorprogression frühestens drei Monate nach der Erstlinie eintritt [43-44]. Andere Leitlinien z. B. der Japanese Gastric Cancer Association, empfehlen die Verwendung einer von der Erstlinien-Therapie abweichenden Substanz [72]. In der ESMO-Leitlinie 2014 wird zudem eine Ramucirumab-Monotherapie basierend auf der REGARD Studie für die Zweitlinien-Therapie mit einer IB-Empfehlung aufgeführt [43].

In asiatischen Ländern erhalten etwa 50-75% der Patienten eine Zweitlinien-Therapie, während in westlichen Ländern der Anteil deutlich geringer ist [66,80-82]. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf aktuellen Phase-III-Studien als zwischen 14% und 45% liegend bezeichnet [83]. Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf die Zweitlinien-Therapie wie z. B. der Performance Status, Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert), vorheriges Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie oder kumulative Toxizitäten [66].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie für das Magenkarzinom sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweit-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte die jeweilige Vortherapie berücksichtigen. Mögliche Regime sind die Monotherapie mit Irinotecan, Taxanen sowie unterschiedliche Kombinationsregime [22], ohne dass für diese Substanzen eine Zulassung für diese Indikation bzw. Therapielinie vorliegt.

Zielgerichtete Therapien

In den letzten zehn Jahren wurden zielgerichtete Therapien, z. B. Trastuzumab [84], Lapatinib [85], Everolimus [86] und Bevacizumab [87] für die Behandlung des Magenkarzinoms untersucht. Trastuzumab (Herceptin®) war bis zur Einführung von Ramucirumab die einzige dieser Substanzen mit einer in Studien nachgewiesenen signifikanten Verlängerung des

Gesamtüberlebens, so dass für Trastuzumab eine Zulassung zur Erstlinien-Therapie für das HER2-positive Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin erfolgte [84].

Prognose

In einem fortgeschrittenen Tumorstadium beträgt die Lebenserwartung der Patienten ohne Chemotherapie in der Regel nur wenige Monate. Auch unter einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie werden nur Gesamtüberlebenszeiten von neun bis elf Monaten beobachtet [50]. Bei fehlenden, explizit für die Zweitlinien-Therapie zugelassenen Therapieoptionen – mit Ausnahme von Ramucirumab bzw. der Kombination mit Paclitaxel – beträgt das mediane Überleben bei einem Progress nach / unter einer Erstlinien-Therapie mit BSC 3,6 bzw. 3,8 Monate [63]. Nicht zugelassene, aber in Studien untersuchte Substanzen wie Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel zeigen in diesem Patientenkollektiv eine nachgewiesene Verlängerung des medianen Überlebens auf vier bis sechs Monate im Vergleich zu BSC [43-44,75-76,78].

Die Entwicklung von neuen antiangiogenen Wirkstoffen ist daher eine wertvolle und notwendige Therapieoption für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.

Ramucirumab stellt als zielgerichtete Therapie gegen gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (VEGFR-2) und als erste spezifisch für diese Therapielinie, d. h. für Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie, zugelassene Behandlungsoption einen deutlichen Therapiefortschritt für diese Patienten dar.

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.

Zwei Publikationen mit Informationen zur Epidemiologie des Magenkarzinoms [88-89] wurden mit Hilfe einer Suche (siehe Abschnitt 3.2.6) identifiziert. Zudem wurden Berichte aus dem WHO-GLOBOCAN-Projekt [59], der Krebshäufigkeit in fünf Kontinenten (CI5-Projekt) [90-91], ein retrospektiver europäischer Datenbank-Review von Krebsregistern [92] und sieben internationale, länderspezifische Register [93-99] bei einer Handsuche gefunden.

Eine der beiden in der Suche identifizierten Publikationen war eine bevölkerungsbasierte Registerstudie [89], die andere eine Studie zur Inzidenz eines regionalen Registers [88].

Das GLOBOCAN-Projekt liefert länderspezifische Schätzungen der Epidemiologie verschiedener Krebsarten in 184 Ländern [59]. Die Schätzungen basieren auf Daten, die in länderspezifischen nationalen und regionalen Krebsregistern erhoben wurden [59]. Die Datenqualität zwischen den einzelnen Ländern weist deutliche Unterschiede auf, mit einer höheren Qualität in entwickelten Ländern als in Entwicklungsländern [59]. Das CI5-Projekt bietet Informationen über nationale und regionale registerspezifische Krebs-Inzidenzraten mit Daten zu Geschlecht, Alter und Krebsart für Länder in fünf Kontinenten [100]. Zusätzlich liefert das CI5-Projekt Informationen zur Validität und Vollständigkeit der Daten [100].

Multinationale Daten

Multinationale Inzidenzraten zum Magenkarzinom wurden aus GLOBOCAN [59] und CI5-Daten entnommen [100]. Alle Daten (Inzidenz, Mortalität) werden als altersstandardisierte Angaben (ASR) dargestellt, sofern nicht anders angegeben. Schätzungen zur Prävalenz des Magenkarzinoms beruhen ebenfalls auf Angaben aus GLOBOCAN [59] wie auch Schätzungen zur Mortalität. Inzidenzraten für Europa wurden der EUCAN-Homepage der International Agency for Research and Cancer (IARC) [61] und der Publikation Ferlay et al. 2010 entnommen [60].

Inzidenz

Im Jahr 2012 wurden nach GLOBOCAN-Daten mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert [59]. Unter diesen waren nahezu eine Million Menschen mit diagnostiziertem Magenkarzinom (6,8%), so dass das Magenkarzinom die fünfhäufigste diagnostizierte Krebserkrankung in der Welt darstellt. Mehr als 70% aller Fälle eines Magenkarzinoms traten in Entwicklungsländern, insbesondere in Ostasien, auf und die Inzidenzraten für Männer waren dabei fast doppelt so hoch wie die bei Frauen [59].

In den letzten Jahrzehnten hat die Häufigkeit des Magenkarzinoms bei Männern als auch Frauen abgenommen, vor allem in Japan und Südkorea und damit in Ländern mit einer historisch hohen Inzidenz für Magenkarzinom [101].

Für die Kardiakarzinome, AEG und die unteren Ösophagus-Adenokarzinome gibt es je nach Land unterschiedliche Trends bei den Inzidenzen. In den USA z. B. stieg die Inzidenz von AEG zwischen 1973 und 1996, während sie zwischen 1996 und 2008 leicht gesunken ist [34].

Die geschätzte Inzidenz für das Magenkarzinom in Europa beträgt für 2008 149.200 Fälle [60] und für 2012 139.595 Fälle [61]. Insgesamt zeigten sich sowohl eine Abnahme der Inzidenzraten und der Mortalität in der EU, mit weiterhin relativ hoher Inzidenz insbesondere in Osteuropa [49].

Mortalität

Das Magenkarzinom ist weltweit die dritthäufigste Krebs-Todesursache mit etwa 723.000 Todesfällen im Jahr 2012 und einer doppelt so hohen Sterblichkeit für Männer im Vergleich zu Frauen [59].

In den letzten Jahrzehnten ist die Magenkarzinom-Sterblichkeit in Ländern mit hoher Inzidenz wie Japan und Südkorea stark gesunken, während der Rückgang in Ländern mit niedriger Inzidenz (z. B. Australien, Kanada, USA) geringer ausgefallen ist [59].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [60] und für 2012 107.313 Todesfälle [61].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensdaten für Europa zwischen 2000 und 2007 werden mit 25,1%, für Deutschland mit 31,3% geschätzt [92], während für Deutschland für den Zeitraum 2002-2006 auch alterstandardisierte relative 5-Jahres-Überlebensraten von 31,8% angegeben werden [102].

Anteil an Adenokarzinomen beim Magenkarzinom

Gemäß einiger über eine Handsuche identifizierter Publikationen, machen Adenokarzinome einen Anteil von etwa 80-95% bei Magenkarzinom aus. So nennen drei allgemeine Übersichtsartikel einen Anteil von etwa 90-95% Adenokarzinome für alle malignen Neubildungen des Magens, während sich die restlichen Anteile aus Lymphomen, gastrointestinalen Stromatumoren, neuroendokrinen Tumoren und sonstigen Karzinomen zusammensetzen [1,6-7]. Bei einer Erhebung aus den Jahren 2005-2009 in Ohio wiesen etwa 81,2% der Patienten eine Adenokarzinom-Histologie auf, während es US-weit 85,1% waren [8]. Zahlen des National Cancer Registry Ireland aus den Jahren 1994-2009 liegen bei 79,4% Adenokarzinomen für Magenkrebs [9]. Ein Conference Abstract, der Auswertungen aus Patientenakten des University General Hospital in Lissabon (Portugal) für den Zeitraum 2006-2011 vorstellt, berichtet von einem Anteil von 88% Adenokarzinomen [10].

Situation in Deutschland

Inzidenz

Entsprechend des Berichtes des Robert Koch-Institutes (RKI) wird die Zahl der Neuerkrankungen für Magenkarzinom (ICD-10 C16.x) in Deutschland für das Jahr 2011 auf 16.440 Fälle (9.800 Männer, 6.640 Frauen, vgl. Tabelle 3-9), die für 2012 auf 15.640 Fälle (9.180 Männer, 6.460 Frauen, vgl. Tabelle 3-9) geschätzt [31]. Die Inzidenz-Daten der EUCAN-Homepage des IARC zeigen für Deutschland vergleichbare Ergebnisse für das Jahr 2012 (16.015 Fälle) mit einer Mortalität von 9.714 und einer 5-Jahres-Prävalenz von 24.455 [61]. Darüber hinaus zeigten die Inzidenz-Daten von Krebsregistern verschiedener Bundesländer hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ebenfalls eine vergleichbare Zahl von 16.684 Magenkarzinom-Patienten für das Jahr 2010 [103].

Eine von 77 Frauen und einer von 52 Männern muss derzeit damit rechnen, im Laufe des Lebens an einem Magenkarzinom zu erkranken [31].

Die Hochrechnungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zeigen eine Anzahl an Neuerkrankungen für das Jahr 2011 mit 17.190 und für das Jahr 2012 mit 15.959 Fällen, davon 9.418 Männern und 6.541 Frauen und bestätigen die erhöhte Inzidenz bei Männern [104].

Tabelle 3-9: Epidemiologische Maßzahlen des Robert Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C16 [31]

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.800	6.640	9.180	6.460	9.200	6.400
Rohe Erkrankungsrate (ER) ¹	25,0	16,2	23,4	15,7	23,1	15,4
Standard. ER ^{1,2}	17,0	8,6	15,6	8,3	14,4	7,9
Sterbefälle	5.691	4.399	5.770	4.208		
Rohe Sterberate (SR) ¹	14,5	10,7	14,7	10,2		
Standard. SR ^{1,2}	9,7	5,2	9,5	4,9		
5-Jahres-Prävalenz	20.100	14.200	19.800	13.900		
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2011-2012) ³	26 (24-29)	28 (24-32)	19 (16-23)	20 (17-26)		
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2011-2012) ³	32 (30-34)	33 (28-39)	29 (25-34)	31 (25-45)		
¹ je100.000 Personen						
² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
³ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [31]. Hier ist zu beachten, dass das mittlere Erkrankungsalter nichts darüber aussagt, ob Patienten nach einer Diagnose eine spezifische Therapie erhalten und welches die eingesetzten Therapien sind.

Seit Jahrzehnten ist in Deutschland – wie auch in anderen westlichen Industrienationen – ein stetiger und weiter anhaltender Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkarzinomen zu beobachten. Internationale und regionale Vergleiche der Sterbe- und Erkrankungsraten zeigen dabei ein West-Ost-Gefälle in Europa und innerhalb Deutschlands. Die Erkrankungsraten der östlichen deutschen Bundesländer fallen überwiegend höher aus als in den westlichen Bundesländern. Die 5-Jahres-Überlebensraten mit einem Magenkarzinom haben sich in letzter Zeit zwar weiter auf etwa 30% verbessert, liegen im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen jedoch weiterhin eher ungünstig [31].

Zur Ermittlung von Publikationen mit Daten zur Epidemiologie des Magenkarzinoms in Deutschland – zusätzlich zu den bereits erwähnten Quellen – wurde im Zuge des bereits beim G-BA eingereichten Orphan-Dossiers für Ramucirumab eine Suche durchgeführt, um relevante Quellen für den deutschen Versorgungskontext zu ermitteln [105].

Dabei wurde nach Durchsicht eine Publikation von Zittel aus dem Jahr 2002 [106] als relevant eingestuft (siehe Abschnitt 3.2.6).

Diese beschreibt u. a. die Epidemiologie des Magenkarzinoms in Deutschland und gibt für den damaligen Zeitraum eine Zahl von etwa 15.000 bis 20.000 Neuerkrankungen und etwa 11.000 bis 15.000 Todesfällen pro Jahr aufgrund eines Magenkarzinoms an. Die Inzidenz für die Bundesrepublik Deutschland wird mit 15 Fällen / 100.000 Männer sowie mit zehn Fällen / 100.000 Frauen pro Jahr beziffert mit einer etwa fünf Fälle / 100.000 Einwohnern pro Jahr höheren Inzidenz in den „neuen“ Bundesländern [106].

Weitere relevante publizierte Daten zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in Deutschland stehen zurzeit nicht zur Verfügung.

Häufigkeit einer Zweitlinien-Therapie

In den westlichen Ländern werden 80-90% der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [50]. Genauere Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer Erstlinien-Therapie liegen nicht vor. Es existieren zudem keine genauen Daten zur Häufigkeit des Einsatzes einer Zweitlinien-Therapie in Deutschland. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf aktuellen Phase-III-Studien als zwischen 14% und 42-45% liegend bezeichnet [83]. Diese Zahlen geben jedoch nicht direkt die Situation für Deutschland wieder, sondern basieren auf den ausgewerteten Daten der im Review eingeschlossenen multinationalen klinischen Studien.

In einer Meta-Analyse von elf Studien, in denen die prozentuale Häufigkeit einer Zweitlinien-Therapie aufgeführt ist, wird für die asiatischen Studien ein Einsatz einer Zweitlinien-Therapie von 72,1% vs. 33,9% für nicht-asiatische Studien angegeben [107]. Für europäische Patienten wird in der AVAGAST Studie ein Anteil von 31% [87], für zwei Studien mit deutschen bzw. Schweizer Patienten 39% [108] bzw. 51,8% [109] benannt.

Eine Suche nach relevanten Quellen für den deutschen Versorgungskontext zur Häufigkeit einer durchgeführten Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom wurde im Zuge des bereits beim G-BA eingereichten Orphan-Dossiers für Ramucirumab durchgeführt [105].

Es wurden die im Folgenden aufgeführten Quellen als relevant eingestuft. Die hierbei identifizierten Publikationen umfassen neben der bereits zitierten AVAGAST Studie von Ohtsu et al. 2011 [87] folgende zusätzlich gefundene Artikel / Abstracts: Eine Übersicht von Kim et al. 2013 zu geografischen Unterschieden in der Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, die generell einen (deutlich) höheren Anteil an Folgetherapien in (Ost-)Asien als in westlichen Ländern beschreibt, basierend auf gepoolten Daten aus Phase-III-Studien mit einer Rate von 20-50% und Angaben für die FLAG Studie mit 31% und der REAL-2 Studie mit 15% [110]. In einer retrospektiven Auswertung von Elsing et al. 2013 mit 111 deutschen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom wird ein Patientenanteil von 67,6% (75 Patienten) mit mindestens einer Zweitlinien-Therapie berichtet [111]. Eine in

Form von zwei Abstracts vorliegende Studie nennt basierend auf einer Auswertung von 113 Patienten in der Slowakei mit fortgeschrittenem Magenkarzinom aus den Jahren 2006-2009 einen Zweitlinien-Therapie Anteil von 50,56% [112]. Eine Publikation im Swiss medical weekly beschreibt – unabhängig von einer nicht genau berichteten Patientenpopulation – einen deutlich schwankenden Anteil zwischen 14% und 75% [113], eine retrospektive Analyse von Monti et al. 2013 basierend auf 270 italienischen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom führt einen Anteil von 45,8% an [114]. Bei einer Handsuche wurde eine Erhebung aus Frankreich von Brown et al. 2015 identifiziert, die insgesamt 201 Patienten einschloss. Sie berichtet von einem Anteil von 55% Patienten, die eine Zweitlinien-Chemotherapie erhielten [115].

Da die oben angegebenen Quellen deutlich voneinander abweichende Zahlen liefern, werden für die Ermittlung der Patientenzahlen des Magenkarzinoms zwei Ansätze verwendet:

- eine Berechnung basierend auf einer von Lilly initiierten retrospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie der deutschen Betriebskrankenkassen (BKK)

sowie

- eine zweite Berechnung ausgehend von der Inzidenz des RKI für 2012 [31] sowie Zahlen aus einer Studie zu retrospektiven Auswertungen von Krankenakten (Chart-Review, [116]) für weitere Berechnungsschritte.

Aus diesen beiden Ansätzen ergaben sich für die Patientenzahlen eine Untergrenze (Beobachtungsstudie der BKK) sowie eine Obergrenze (RKI 2012, Chart-Review), die als Grundlage für die weitere Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dienen.

Im Folgenden wird das Vorgehen für die Ermittlung der Patientenzahlen anhand der beiden Ansätze im Detail beschrieben.

Ermittlung der Patienten-Untergrenze anhand einer retrospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie der BKK

Ziel der im Folgenden beschriebenen, von Lilly initiierten und finanzierten, retrospektiven, epidemiologischen Beobachtungsstudie war es, die Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in Deutschland zu schätzen. Zusätzlich wird die Anzahl jener Patienten geschätzt, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden und damit potentiell für eine Zweitlinien-Chemotherapie in Frage kommen [69,117-118], wobei aufgrund dieser Daten nicht differenziert werden kann, ob die Patienten sich für eine Ramucirumab-Mono- oder Kombinationschemotherapie eignen würden.

Die Daten für diese epidemiologische Beobachtungsstudie wurden aus der zentralen Datenbank der BKK gewonnen, die routinemäßig anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten aus verschiedenen BKK bundesweit erhebt. Diese Daten beinhalten

Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-Codes, Ziffern der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomischen-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes). Die Datenextraktion erfolgte Initial für das Jahr 2011. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste höchstens drei Jahre retrospektiv (bis zum Januar 2008) und einen Follow-up-Zeitraum von bis zu einem Jahr (bis maximal 31. Dezember 2011) oder bis zum Tod.

Die Studienpopulation bestand aus Personen, die älter als 18 Jahre waren und vom 01. Januar 2008 bis 31. Dezember 2011 versichert waren. Diese erste Datenextraktion ergab 2.890.285 Personen.

Beschreibung der Kohorten

Aus der BKK-Datenbank wurden Patienten mit einem Magenkarzinom auf der Grundlage der ICD-10 Diagnose C16 (bösartige Neubildungen des Magens: ICD-10 C16.0-C16.9) gefiltert. Alle Patienten mit einem ICD-10-C16-Code innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden aufgenommen (Hauptkohorte). Aus dieser Population wurden mit zwei Algorithmen jene Patienten identifiziert, die möglicherweise für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen.

Es wurden zwei Ansätze angewendet, um Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zu identifizieren, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden (vgl. Tabelle 3-10). Ein direkter Ansatz, bei dem Patienten mit weiteren ICD-10 spezifischen Diagnosen für Metastasen eingeschlossen wurden (Ansatz 'a') und eine indirekte Annäherung, in welcher Patienten mit Magenresektion im Anschluss an eine Chemotherapie ausgeschlossen wurden (Ansatz 'b').

Tabelle 3-10: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Definition der Kohorten

Hauptkohorte Magenkarzinom (ICD-10 C16)	
Subkohorte 1a Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Magenkarzinom	Subkohorte 1b Jede Erstlinien-Therapie
Subkohorte 2a Jede Erstlinien-Therapie	Subkohorte 2b Keine Magenresektion

Im Ansatz 'a' wurden die Patienten der Hauptkohorte in die Subkohorte 1a aufgenommen, wenn eine zusätzliche Diagnose einer malignen Neoplasie bzw. sekundären Neoplasie an nicht näher spezifizierter Lokalisation (ICD-10-Codes C77.0, C77.1, C77.3, C77.4, C77.5, C78.x oder C79.x) vorlag. Patienten der Subkohorte 1a wurden anschließend in die Subkohorte 2a aufgenommen, wenn sie mindestens eine Erstlinien-Chemotherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom erhalten hatten.

Im Ansatz 'b' wurden Patienten der Hauptkohorte im Folgenden in die Subkohorte 1b eingeschlossen, wenn sie mindestens eine Chemotherapie für das Magenkarzinom erhalten hatten, sowie dann in Subkohorte 2b, sofern keine radikale Magenresektion im Beobachtungszeitraum dokumentiert war.

Chirurgische Eingriffe im Hinblick auf Magenresektionen wurden anhand der OPS-Codes 5-435 bis 5-438 und 5-440 bis 5-443 identifiziert.

Verschreibung von Chemotherapien für das Magenkarzinom

Eine Erstlinien-Chemotherapie wurde definiert als das Vorliegen einer Verschreibung für eine ICD-10 C16 Diagnose. Des Weiteren musste eine antineoplastische Chemotherapie (ICD-10 Z51.1) dokumentiert werden. Zusätzlich mussten für ambulante Patienten die für eine Chemotherapie relevanten GOÄ-Ziffern (01510, 01511, 01512, 07345, 13435 oder 13500), die ATC-Codes für Zytostatika (ATC L01) und die PZN für Zytostatika-Zubereitungen (PZN Code 9999092) dokumentiert worden sein. Für die Ermittlung von Chemotherapien im Rahmen einer stationären Behandlung waren die Chemotherapie relevanten OPS-Codes (8-541,2; 8-541,3; 8-542; 8-543; 8-544 und 8-546) sowie die Zytostatika OPS-Codes (6-001.3 / Irinotecan, L01XX19, 6-001.f / Paclitaxel, L01CD01, 6-001.5 / Oxaliplatin, L01XA03; 6-002.h / Docetaxel, L01CD02; 6-001.7 / Trastuzumab / Herceptin, L01XC03) zu dokumentieren.

Darstellung der Daten und Analyse

Patienten mit mindestens einer ICD-10 C16 Diagnose retrospektiv wurden als „prävalente“ Fälle betrachtet, im Jahr 2011 neu diagnostizierte Patienten als „inzidente“ Fälle. Patienten, für die Daten im rückwirkenden Zeitraum von weniger als einem Jahr vorlagen, galten als „vermutet falsch inzidente“ Fälle, da ansonsten eine verzerrte Hochrechnung der Inzidenz resultieren könnte.

Die Hochrechnung der Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Datensatz auf alle in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten erfolgte zunächst durch die Kalkulation der geschlechtsspezifischen Wahrscheinlichkeiten für fünfjährige Altersstrata aus den BKK-Daten und anschließend die Übertragung auf die entsprechenden Strata der GKV. Aus der Summe der Patientenzahlen über alle Strata wurde die abschließende geschätzte Endgröße der Zielpopulation in der GKV ermittelt [117-119].

Diskussion der retrospektiven epidemiologischen Datenerhebung

Zur Überprüfung der Plausibilität der anhand der BKK Studie ermittelten Zahlen für das Jahr 2011 wurden die Daten mit weiteren Berichten verglichen.

Der Krebs-Bericht des RKI schätzt eine Zahl von 15.640 Magenkarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2012 [31]. Die Inzidenz-Daten der IARC zeigen mit 16.015 Neuerkrankungen ähnliche Ergebnisse für 2012 [61]. Gleiches gilt für die Inzidenz-Daten des GEKID für das Jahr 2011 mit 16.795 Fällen [104]. Diese Daten liegen um ca. 20% niedriger als die geschätzte Magenkarzinom-Inzidenz (Hauptkohorte) nur für die GKV in der BKK Studie mit 20.453 Patienten für das Jahr 2011 (vgl. Tabelle 3-12).

Die Verteilung des Alters und Geschlechts der Magenkarzinom-Patienten in der BKK Erhebung ist vergleichbar zu der in der Literatur beschriebenen Verteilung. Das RKI berichtet ein Durchschnittsalter für die Magenkarzinom-Diagnosen von 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen im Vergleich zu den Ergebnissen der retrospektiven BKK Studie (Männer: 70,3 Jahre, Frauen: 71,4 Jahre).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Stichprobe der BKK Studie – die Daten von 2,9 Millionen GKV-Versicherten umfasst – repräsentativ in Bezug auf alle gesetzlich Versicherten in Deutschland ist. Die Studie ermöglicht eine Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, die mit Chemotherapie behandelt wurden und möglicherweise für eine Zweitlinien-Chemotherapie geeignet sind. Aufgrund des Fehlens verlässlicher epidemiologischer Daten in der Patientengruppe mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, für die eine potentielle Zweitlinien-Therapie in Frage kommt, ist diese umfangreiche Datenerhebung einzigartig und von großer Bedeutung, insbesondere wegen des hohen medizinischen Bedarfs dieser Patienten.

Die BKK Studie wurde mit routinemäßig in der klinischen Praxis gesammelten Daten der BKK durchgeführt. Aufgrund des naturalistischen Charakters dieser Studie ergeben sich einige Einschränkungen, die im Folgenden zusammengefasst werden:

Ärzte waren nicht grundsätzlich verpflichtet, die Codes aller sekundären Diagnosen (z. B. Diagnose einer Metastase) für die Abrechnung anzugeben, womit sich eine Unterschätzung der Patientenzahl in Ansatz 2a ergeben kann. Die Codierung der Metastasen in Ansatz 'a' führt möglicherweise zu einer leichten Überschätzung, weil nicht auszuschließen ist, dass einzelne Patienten nicht magenkarzinombedingte Metastasen entwickeln, auch wenn dieses Risiko als gering einzuschätzen ist.

Um Patienten mit einer magenkarzinomspezifischen Chemotherapie zu identifizieren, wurden die entsprechenden OPS-Codes herangezogen. Diese konservative Methode wurde verwendet, um Chemotherapien, die bei anderen Krebsarten eingesetzt werden, möglichst auszuschließen. Damit kann ggf. eine Unterschätzung der Zahl der Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (Subkohorte 1b und 2a) nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurde bei der Auswertung der BKK Studie zur Identifikation der Patienten mit einer magenkarzinomspezifischen Chemotherapie auch Patienten einbezogen, die mit einem der beiden Wirkstoffe (Platin, Fluoropyrimidin) sowie mit anderen antineoplastischen Chemotherapien behandelt wurden. Dies kann zu einer Überschätzung der Zielpopulation geführt haben, da laut Fachinformation die Patienten vor einer Behandlung mit Ramucirumab eine platin- oder fluoropyrimidinhaltige bzw. eine platin- und fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben müssen.

Für die indirekte Identifizierung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde. Prävalente Patienten, die im fortgeschrittenen Stadium eine palliative Resektion erhielten, wurden

ebenfalls nicht berücksichtigt. Infolgedessen kann eine Unterschätzung der Patientenzahl nicht ausgeschlossen werden.

Andererseits kann eine neoadjuvante Chemotherapie zu einer Überschätzung der Patientenzahl mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (Subkohorte 2b) geführt haben. Aufgrund der Änderung der Erstattung für Chemotherapeutika im Jahr 2009 wurden Rezepte von Zweitlinien-Chemotherapien nur für Patienten analysiert, die im Jahr 2011 diagnostiziert wurden.

Trotz der oben genannten Einschränkungen ermöglichen die Daten eine Schätzung der Epidemiologie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms und stellen eine angemessene Grundlage für eine Schätzung der Zahl der Patienten dar, die potentiell für eine Zweitlinien-Therapie in Betracht kommen. Aufgrund dieser Limitationen werden die Zahlen aus Ansatz 'b' als zuverlässiger erachtet und primär für die folgenden Berechnungen herangezogen.

Ergebnisse

Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms (Hauptkohorte)

Insgesamt wurden 3.235 Patienten mit einem Magenkarzinom (ICD-10 C16) im Jahr 2011 in allen Bereichen der medizinischen Versorgung (ambulant, stationär) ermittelt, die Informationen über Diagnosen (Roh-Hauptkohorte) enthalten. Die meisten dieser Patienten (90,9%) wurden mittels Diagnosen im ambulanten Bereich identifiziert. 48 Patienten wurden aufgrund fehlender Informationen über Alter und Geschlecht ausgeschlossen, nachdem die Plausibilität und Vollständigkeit der Daten überprüft wurde. Drei weitere Patienten wurden wegen Alters <18 Jahre ausgeschlossen.

Somit verblieben 3.184 Patienten, welche die Hauptkohorte definieren. 781 Patienten der Hauptkohorte wurden 2011 neu als „inzidente“ Fälle diagnostiziert. Bei 85 Patienten mit der Erstdiagnose im Jahr 2011 waren retrospektive Daten kürzer als ein Jahr verfügbar und diese erhielten daher den Status „vermutet falsch inzidente“ Fälle. Bei den übrigen 2.318 Patienten wurde die Diagnose Magenkarzinom (ICD-10 C16.x) vor 2011 (d. h. „prävalente“ Fälle) gestellt.

Ungefähr 60% der Patienten in der Hauptkohorte waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 70,3 Jahre für Männer und 71,4 Jahre für Frauen.

Prävalenz und Inzidenz fortgeschrittener Magenkarzinome in den Subkohorten

Die Anzahl der „prävalenten“, „inzidenten“ und „vermutet falsch inzidenten“ (Hauptkohorte) sowie der fortgeschrittenen Magenkarzinom-Fälle (Subkohorten 2a und 2b) werden in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Identifikation der Subkohorten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (2011)

Kohorte	alle Patienten	prävalente Fälle	inzidente Fälle	vermutet falsch inzidente Fälle
Hauptkohorte	3.184 (100%)	2.318 (72,8%)	781 (24,5%)	85 (2,7%)
Ansatz 'a'				
Subkohorte 1a	598 (100%)	373 (62,4%)	211 (35,3%)	14 (2,3%)
Subkohorte 2a	342 (100%)	239 (69,9%)	93 (27,2%)	10 (2,9%)
Ansatz 'b'				
Subkohorte 1b	887 (100%)	633 (72,4%)	221 (24,9%)	33 (3,7%)
Subkohorte 2b	585 (100%)	400 (68,4%)	158 (27,0%)	27 (4,6%)

Die Studie identifiziert 342 Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom in der Subkohorte 2a. Davon waren 239 (69,9%) Patienten sogenannte „prävalente“ Fälle, 93 (27,2%) waren „inzidente“ Fälle und 10 (2,9%) „vermutet falsch inzidente“ Fälle.

Insgesamt 585 Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom wurden der Subkohorte 2b zugerechnet. Diese umfasst 400 (68,4%) „prävalente“ Fälle, 158 (27,0%) „inzidente“ Fälle und 27 (4,6%) Fälle, die als „vermutet falsch inzidente“ Fälle angesehen wurden.

Prävalenz und Inzidenz des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Die Zahl der Patienten mit einem Magenkarzinom (Hauptkohorte) und einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (Subkohorten 2a und 2b) wurde auf die deutsche GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechnet (Tabelle 3-12) [117].

Ansatz 'b' unterliegt einer geringeren Unterschätzung der Fallzahl gegenüber Ansatz 'a'. Damit kann anhand von Ansatz 'a' und Ansatz 'b' eine maximale und minimale Zahl für die Patientenzahlen angegeben werden.

Maximal 585 Patienten (Subkohorte 2b) und minimal 342 Patienten (Subkohorte 2a) mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit einer Erstlinien-Chemotherapie konnten somit als potentielle Zweitlinien-Therapie Patienten im Jahr 2011 identifiziert werden. Eine nach Alter und Geschlecht angepasste Hochrechnung auf die gesamten GKV-Patienten ergab damit eine maximale (minimale) Prävalenz von **15.232 (8.860) Patienten** im Jahr **2011** mit der Diagnose ICD-10 C16.x, bzw. 22 (13) pro 100.000 Versicherten. Die geschätzte Inzidenz für **fortgeschrittene Magenkarzinome** für das Jahr **2011** lag bei insgesamt **4.119 (2.416) Patienten**. Dies entspricht einer Rate von sechs (drei) pro 100.000 Versicherten [117-118].

Tabelle 3-12: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: erwachsene Patienten mit einem Magenkarzinom oder fortgeschrittenen Magenkarzinom, Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie in der GKV

	Stichprobe Magenkarzinom 2011			Extrapolation auf die GKV			
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	weitere Chemo- therapie 21,9%
Gesamt (inzidente und prävalente Fälle)							
Hauptkohorte	1.911	1.273	3.184	45.987	38.090	84.077	-
Subkohorte 2b	390	195	585	9.416	5.816	15.232	3.335
Subkohorte 2a	238	104	342	5.760	3.100	8.860	1.940
„Inzidente“ Fälle (ohne Patienten mit „vermutet falsch inzidentem“ Status)							
Hauptkohorte	475	306	781	11.441	9.012	20.453	-
Subkohorte 2b	112	46	158	2.721	1398	4.119	902
Subkohorte 2a	67	26	93	1.626	790	2.416	529
GVK: Gesetzliche Krankenversicherung							

Aufgrund der oben diskutierten geringeren Unterschätzung der Fallzahl von Ansatz 'b' gegenüber Ansatz 'a' wird dieser als Grundansatz angesehen. Im Weiteren werden daher nur die Patientenzahlen von Ansatz 'b' einbezogen.

Da für den zweiten Ansatz zur Berechnung der Zielpopulation meist Zahlen zur Inzidenz vorliegen, finden aus Konsistenzgründen ausschließlich die „inzidenten“ Patienten Eingang in weitere Berechnungen basierend auf der BKK Studie. Eine Berechnung bezüglich Inzidenz erscheint in diesem Fall angemessen, da angesichts der im Abschnitt 3.2.1 dargelegten medianen Überlebenszeiten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium von weniger als bzw. etwa einem Jahr [50,65] keine grundsätzliche Steigerung der Patientenzahlen auf Grundlage einer nachfolgend beschriebenen (näherungsweise) Berechnungsmethode zu erwarten ist. Diese Annahme begründet sich in der Tatsache, dass sich die Prävalenz anhand der Formel $\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Dauer der Erkrankung (Überlebenszeit)}$ näherungsweise errechnen lässt. Daraus kann abgeleitet werden, dass Prävalenz und Inzidenz bei einer Erkrankungsdauer von etwa einem Jahr gleichgesetzt werden können [120-121].

Die im Rahmen dieser retrospektiven epidemiologischen Datenerfassung und -auswertung ermittelte Patientenzahl von 4.119 erwachsenen „inzidenten“ Patienten mit Magenkarzinom in der GKV wird als untere Grenze / minimale Anzahl für weitere Berechnungen der prinzipiell für eine Behandlung mit Ramucirumab (als Monotherapie oder Kombination mit Paclitaxel) in Frage kommenden Patienten angenommen.

Berücksichtigung der Zweitlinien-Chemotherapie

Wie bereits beschrieben, wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Anzahl der Patienten zu bestimmen, die in der BKK Studie eine Zweitlinien-Therapie erhalten hatten. Da eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht direkt aus der Datenbank identifiziert werden konnte, wurden Patienten mit Zytostatika-Rezepten und einer Änderung des Behandlungsschemas im Follow-up-Zeitraum als solche definiert, die eine Zweitlinien-Chemotherapie erhalten hatten. Nach dieser Annäherung erhielten 21,9%¹ der Patienten eine weitere Chemotherapie nach einer Erstlinien-Therapie [118].

Aus der Subkohorte 2b („inzidente“ Patienten) ergibt sich daher, dass **902 Patienten der GKV** (21,9% von 4.119 Patienten, Tabelle 3-12) eine weitere Chemotherapie nach einer Erstlinien-Therapie erhielten.

Es ist davon auszugehen, dass praktisch alle 902 GKV-versicherten Patienten entsprechend der deutschen S3-Leitlinie [22] und analog der Cyramza® Fachinformation [62] eine Vorthherapie mit Fluoropyrimidinen und / oder Platin erhalten haben. Daher wird die Anzahl von **902 Patienten** im Weiteren als Untergrenze der für eine Behandlung mit Ramucirumab in Frage kommenden Patienten angenommen.

Für die gesamte deutsche Bevölkerung ergeben sich hochgerechnet 1.037 Patienten basierend auf der Annahme, dass 87,01% der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind [122].

Ermittlung einer Patienten-Obergrenze

Für die Ermittlung einer Spanne der Patientenzahlen sowie zur Unterstützung der Zahlen der der BKK Studie, werden Daten aus weiteren Quellen berücksichtigt.

Inzidenz

Für die Inzidenz liegen Daten aus bereits oben erwähnten Quellen vor (RKI [31], IARC [61], GEKID [104]). Die Inzidenz-Zahlen mit dazugehörigen Quellen sind in Tabelle 3-13 zusammengefasst. Für die Inzidenz der Erkrankung liegen Daten für die Jahre 2011 bis 2012 vor, die Inzidenz-Zahlen von vergleichbarer Größenordnung berichten (15.640 bis 16.795 Patienten) [31,61,104].

¹ Es wurden jene Patienten selektiert, die in Quartal (Q)1, Q2 oder Q3 eine Erstlinien-Therapie erhielten und in den folgenden Quartalen einen Wechsel zur Zweitlinien-Therapie erfolgte. In Q4 (für die in Q4 gestartete Therapie) konnte kein Wechsel identifiziert werden, da der Wechsel in Q1 des nächsten Jahres fiel. Dieser Wert war nicht verfügbar, weshalb die verbleibenden drei Quartale herangezogen wurden. Die Anzahl der Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bekamen, sind auf Seite 43 ff 118. Friedel H, Garal-Pantaler E. Gastric cancer Epidemiology Study using the BKK German Sickness Fund Database - A naturalistic, retrospective, health-economic observational study. Studienbericht. 2013. aufgeführt. In Q1 bekamen 47 Patienten, in Q2 41 Patienten und in Q3 40 Patienten, also insgesamt 128 Patienten eine Erstlinien-Therapie. Eine Zweitlinien-Therapie bekamen 28 Patienten (Tabelle 5.7.11, S. 48). 28 Patienten von 128 entsprechen 21,9%.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Inzidenz-Zahlen für Magenkarzinom

Quelle	Inzidenz	Jahr	Land/Region
RKI [31]	16.440 Magenkarzinom-Neuerkrankungen	2011	Deutschland
GEKID [104]	15.959 Fälle	2012	Deutschland
BKK Studie [117-118]	20.453 Patienten (GKV)	2011	Deutschland
RKI [31]	15.640 Magenkarzinom-Neuerkrankungen	2012	Deutschland
IARC [61]	16.015 Neuerkrankungen	2012	Deutschland
BKK: Betriebskrankenkasse; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IARC: International Agency for Research and Cancer; RKI: Robert Koch-Institut			

Als relevanteste Quelle wird hier das RKI erachtet. Das RKI ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit, zu deren Aufgaben die Krankheitsüberwachung und –prävention gehört. Die Daten des RKI zu Krebserkrankungen in Deutschland werden auf Landesebene erhoben und auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Die Methoden und Standards zur einheitlichen Erfassung, Übermittlung sowie der Analyse von Krebsregisterdaten werden gemeinsam mit den Landeskrebsregistern und mit Unterstützung externer Wissenschaftler kontinuierlich verbessert. Anhand der Daten aus den Landeskrebsregistern wird regelmäßig die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen geschätzt und analysiert. Das RKI stellt damit eine offizielle Behörde dar, deren veröffentlichte Daten als durchaus valide erachtet werden dürfen. Die Daten des RKI mit einer Magenkarzinom-Inzidenz von **15.640 Patienten** [31] werden als zuverlässige Quelle erachtet und im Folgenden als Ausgangspunkt für die weitere Berechnung der Patientenzahlen in der vorliegenden Indikation herangezogen.

Fortgeschrittenes Krankheitsstadium

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 angeführt werden in den westlichen Ländern 80-90% der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [50,73]. Aus diesem Grund wird als konservativer Ansatz davon ausgegangen, dass sich von den inzidenten Fällen mit Magenkarzinom maximal 90% der Patienten in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden [73] bzw. das Magenkarzinom in dieses Stadium fortschreitet, und diese Zahl in die Berechnungen einbezogen.

Anteil an Adenokarzinomen beim Magenkarzinom

Deutsche Zahlen bezüglich des Anteils an Adenokarzinomen konnten über eine Handsuche nicht identifiziert werden. Drei Übersichtsartikel geben für Adenokarzinome einen Anteil von etwa 90-95% aller malignen Neubildungen des Magens an [1,6-7]. Bei einer Erhebung aus den Jahren 2005-2009 in Ohio wiesen etwa 81,2% der Patienten eine Adenokarzinom-Histologie auf, während es US-weit 85,1% waren [8]. Zahlen des National Cancer Registry Ireland aus den Jahren 1994-2009 liegen bei 79,4% Adenokarzinomen für Magenkrebs [9]. Ein Conference Abstract, der Auswertung aus Patientenakten des University General Hospital

in Lissabon (Portugal) für den Zeitraum 2006-2011 vorstellt, berichtet von einem Anteil von 88% Adenokarzinomen [10].

Für die Berechnungen der Zielpopulation wird – ebenfalls als konservativer Ansatz – ein maximaler Anteil von 95% Adenokarzinomen beim Magenkarzinom herangezogen [6].

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Angaben zum Anteil der Adenokarzinome beim Magenkarzinom

Quelle	Anteil an Patienten mit Adenokarzinom	Jahr	Land / Region
National Cancer Registry Ireland [9]	79,4%	1994-2009	Irland
Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions (Review) [6]	95%	unbekannt	unbekannt
Ohio Cancer Incidence Surveillance System [8]	81,2% / 85,1%	2005-2009	Ohio (USA)
University General Hospital (Lissabon) [10]	88%	2006-2011	Lissabon (Portugal)
The Biology of Gastric Cancers (Buchkapitel) [7]	90%	unbekannt	unbekannt
American Cancer Society [1]	90-95%	unbekannt	unbekannt

Berücksichtigung der Zweitlinien-Chemotherapie

Nachfolgend werden zur Ermittlung einer möglichen Obergrenze der für eine Behandlung mit Ramucirumab in Frage kommenden Patienten unter Berücksichtigung der Anteile von Patienten mit Zweitlinie-Chemotherapie zusätzlich erhobene Marktforschungsdaten beschrieben.

In der europaweit durchgeführten DEMAND Studie wurden 104 deutsche Ärzte mittels Online-Interviews bezüglich ihrer Einschätzung zur Häufigkeit einer durchgeführten Erstlinien- sowie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom befragt [123]. Die Screening-Kriterien zum Einschluss der Ärzte umfassten die Behandlung von mindestens fünf Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, davon minimal drei Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie (aktive Therapie oder BSC). Folgende Fragen waren u. a. zu beantworten:

- Welchem Anteil ihrer Patienten verabreichen Sie eine Erstlinien-Chemotherapie?
- Wieviel % dieser Patienten erhalten eine Zweitlinien-Therapie nach Tumorprogression?

Nach diesen Auswertungen der DEMAND Studie erhalten 85% der Patienten eine Erstlinien-Therapie und 63% eine Zweitlinien-Therapie, wobei die Auswertungen von 517 Patientenprofilen für die Erstlinien-Therapie (einschließlich BSC), bzw. 497 für die Zweitlinien-Therapie (einschließlich BSC) zugrunde gelegt wurden [123].

Die bei europäischen Ärzten durch KANTAR-HEALTH erhobenen Daten zum Magenkarzinom bei gesetzlich wie privat versicherten Patienten liefern Informationen zum Anteil der fortgeschrittenen Tumorstadien [124]. Gemäß dieser Daten erhielten ca. 86% der Patienten im Stadium IV eine Erstlinien-Therapie (alleine oder in Kombination mit einer chirurgischen oder Strahlentherapie) und 44,1% (HER2-negative Patienten) bzw. 45,2% (HER2-positive Patienten) der Patienten eine Zweitlinien-Therapie. Aufgrund der niedrigeren angegebenen Rate des Einsatzes einer Zweitlinien-Therapie und des mit 16 deutschen Ärzten relativ geringen Anteils an dieser Erhebung, werden die Daten jedoch nicht primär zur weiteren Ermittlung einer Patienten-Obergrenze und der resultierenden Berechnung der Kosten für die GKV in Deutschland herangezogen [124].

Daten aus weiteren epidemiologischen Studien in Deutschland zur Erhebung von Therapiedaten direkt aus medizinischen Patientenakten zeigen, dass, bezogen auf die Patientenzahl mit einer Erstlinien-Therapie, ca. 28% in der Datenerhebung von GERMANONCOLOGY [125] und ca. 36% bei ONKOTRAKT [126] eine Zweitlinien-Therapie erhalten. Mit dem Ziel, eine maximal denkbare Obergrenze und damit mögliche Spanne festzulegen, werden jedoch auch diese Daten aufgrund der hier ebenfalls limitierten Datenbasis mit Auswertung von lediglich 165 Magenkarzinom-Patienten (davon 90 mit einer Erstlinien-, 25 mit einer Zweitlinien-Therapie) [125] bzw. 174 Patienten (74 mit Erstlinien-, 27 mit Zweitlinien-Therapie) [126] nicht herangezogen.

Eine Studie zu retrospektiven Auswertungen von Krankenakten (Chart-Review) schloss 52 deutsche Ärzte ein, die Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens behandelten. Die Screening-Kriterien zum Einschluss der Ärzte umfasste die Behandlung von mindestens 15 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in den letzten sechs Jahren. Die Auswahl der Krankenakten durch die eingeschlossenen Ärzte erfolgte quasi-randomisiert, um zu verhindern, dass die Ärzte nur Patienten auswählten, die in jüngster Zeit behandelt wurden. Für die Datenerhebung wurden 202 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 01. Januar 2007 bis 31. März 2012 mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens (inklusive des GEJ) diagnostiziert wurden. Gemäß dieser Daten erhielten ca. 48,02% der Patienten eine Zweitlinien-Therapie [116].

Die Anteile der Magenkarzinom-Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie sowie die dazugehörigen Quellen sind in Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Angaben für Zweitlinien-Therapie für Magenkarzinom

Quelle	Anteil an Patienten mit Zweitlinien-Chemotherapie	Jahr (Erhebungszeitraum)	Land/Region
BKK Studie [117-118]	21,9% der Patienten erhielten eine weitere Chemotherapie nach einer Erstlinien-Therapie	2011	Deutschland
DEMAND Studie [123]	63% Zweitlinien-Therapie	2014	Deutschland
GERMANONCOLOGY [125]	28% Zweitlinien-Therapie	2013 (2008-2013)	Deutschland
ONKOTRAKT [126]	36% Zweitlinien-Therapie	2013 (Q2 und Q3 2013)	Deutschland
KANTAR-HEALTH [124]	44,1% (HER2-negative Patienten) 45,2% (HER2-positive Patienten)	2014	Westeuropa
Chart-Review [116]	48,02%	2016 (2007-2012)	Deutschland
BKK: Betriebskrankenkasse; Q: Quartal, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2			

Der Chart-Review mit einem Anteil von **48,02%** Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, wird im Gegensatz zu Marktforschungsumfragen / Daten als die zuverlässigere und qualitativ hochwertigere Quelle erachtet und für die Berechnung der Obergrenze der Patientenzahlen herangezogen.

GKV-Anteil

In Deutschland sind 71,04 Millionen Personen (87,01% der Bevölkerung) in der GKV versichert [122]. Diese aktuelle Zahl des GKV-Spitzenverbandes von Dezember 2015 wird anstelle der GKV „Kennzahlen und Faustformeln“ von Juni 2015 (70,290 Millionen Personen) herangezogen [127]. Die zuvor bestimmte Patientenzahl wird abschließend auf den Anteil der GKV-Versicherten (87,01%) umgerechnet [122].

Berechnung der Patientenzahlen

Wie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 dargestellt, ergibt eine Betrachtung, die in einem konservativen Ansatz meist theoretisch erzielbare Maximalwerte zugrunde legt, somit grundsätzlich eine mögliche Obergrenze von 4.749 Patienten, die gesetzlich versichert sind.

Tabelle 3-16: Ermittlung der Obergrenze der für eine Ramucirumab-Behandlung in Frage kommenden Patienten

Jährliche Inzidenz Magenkarzinom [31] Gesamte Population Magenkarzinom (ICD-10 C16) gemäß RKI	15.640 Patienten
Adenokarzinome: [6] 95%	14.858 Patienten
Metastasierte / rezidierte Patienten: [50,73] 80-90% (Ansatz berechnet mit 90%)	13.372 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie: [123] 85%	11.366 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie, die eine Zweitlinie erhalten: [116] 48,02%	5.458 Patienten
Patientenzahl für die Zweitlinie	5.458 Patienten
GKV-Versicherte Patienten in der Zweitlinie: [122] 87,01%	4.749 Patienten
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; RKI: Robert Koch-Institut	

Die in der Tabelle 3-16 zusammengefasste Berechnung der in der GKV versicherten Patienten mit einem metastasierten Karzinom des Magens oder des GEJ umfassen auf Basis aktueller Erhebungen alle Patienten, die jedwede systemische Zweitlinien-Therapie erhalten. Jährlich sind dies 4.749 Patienten. Auch eine Berechnung unter Zugrundelegung anderer Quellen, die aufgrund methodischer Überlegungen oder größerer Unsicherheit wie oben beschrieben nicht zur Berechnung herangezogen werden, kommt zu einem Ergebnis in ähnlicher Größenordnung:

Basierend auf den GEKID-Zahlen (15.959 Patienten), mit einem Anteil von 95% Adenokarzinom und 80% metastasierten Patienten (12.129), einer Erstlinien-Therapie bei 85% der Patienten (10.310) sowie auf der Grundlage der 44,1% Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie in der KANTAR-HEALTH Studie (HER2-negative Patienten) erhalten haben (4.547), würde sich eine etwas niedrigere Zahl von 3.956 Patienten in der GKV errechnen.

Zusammenfassung

Im Dossier wurden die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten und bestmöglich verfügbaren Daten herangezogen. Dabei wurden unterschiedliche Methoden zur Ermittlung

der Zielpopulation verwendet und die Stärken und Schwächen der Erhebungen jeweils verdeutlicht, was zu einer entsprechenden „Spanne“ mit Darstellung einer Unter- und Obergrenze geführt hat.

Lilly möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten sowohl die aktuellen Patientenzahlen für das Magenkarzinom, insbesondere aber solche für das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium und damit die eigentliche Zielpopulation (mit Progression nach vorausgegangener platinhaltiger und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie) nicht verlässlich bestimmbar sind, was im Rahmen des ersten Dossiers zur Nutzenbewertung auch durch das IQWiG festgestellt wurde.

Die von Lilly selbst initiierte retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie (BKK Studie) wurde gemäß der Guten Praxis als eine Sekundärdatenanalyse durchgeführt [128]. Die Studie, die zur Ermittlung einer „Untergrenze“ der Zielpopulation (902 Patienten) verwendet wurde, stellt gemäß der zentralen Datenbank der deutschen BKK grundsätzlich eine Abbildung der Behandlungs- und vor allem der Kodierungsrealität der festgestellten Diagnosen und erbrachten Leistungen in den Krankenkassen dar. Grundlage dieser Auswertung sind im Wesentlichen die Kodierungen der Diagnosen und erbrachten Leistungen, deren Qualität im Nachhinein nicht beeinflussbar ist, wodurch eine Auswertung limitiert wird.

Aufgrund der auch aus Sicht von Lilly beschriebenen Limitierungen des gewählten Ansatzes zur Ermittlung der Patientenzahlen in der BKK Studie, wurden im Nutzendossier zusätzlich Daten aus verschiedenen Quellen herangezogen, um mögliche Unsicherheiten transparent darzustellen. Sie wurden um eine umfangreiche Literaturrecherche ergänzt, die nur wenige und insbesondere betreffend der Therapielinien beim Magenkarzinom kaum verwertbare und / oder repräsentative Daten identifizierte.

Die ebenfalls von Lilly beauftragte Erhebung von Marktforschungsdaten schätzte die Anzahl der Patienten allgemein höher ein als es in der BKK Studie der Fall war. Die Validität der Aussagekraft der Expertenbefragung ist möglicherweise eingeschränkt, da sie nur einen Teil der Realität abbildet. Die Diskrepanzen der Zahlen (Anteil an Patienten im metastasierten Stadium, mit Erstlinien-Behandlung sowie Zweitlinien-Behandlung) zwischen BKK Studie und den Expertenmeinungen ist Lilly bewusst, daher wurden im vorliegenden Dossier zwei Ansätze für die Berechnung der Patientenzahlen präsentiert. Durch die Vorgehensweise beim zweiten Ansatz wurde sichergestellt, dass keine Unterschätzung der berechneten Patientenzahlen vorliegt. Eine weitere Einschränkung der Berechnungen ist dadurch bedingt, dass trotz Standardtherapie und Leitlinienempfehlung [22] nicht alle Patienten eine gemäß der Ramucirumab-Fachinformation [62] erforderliche Erstlinien-Chemotherapie mit Platin und / oder einem Fluoropyrimidin erhalten haben werden. Bei der Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie, die anschließend eine Zweitlinie erhalten, wurde der Chart-Review verwendet [116], welcher als einzige Quelle zur Versorgungssituation in Deutschland nicht auf Marktforschungsumfragen beruhte. Es existieren zusätzlich zu den verwendeten Ergebnissen des Chart-Reviews weitere Daten aus Marktforschungs-

untersuchungen – sicherlich mit eingeschränkter Validität der Datenqualität, die einen (noch) niedrigeren Anteil der Patienten nahelegen, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten. Insgesamt wurde durch Lilly im Sinn der Ermittlung einer Obergrenze der Patientenzahl ein konservativer Ansatz mit einer höheren Transparenz und tendenzieller Überschätzung der realen Zahlen gewählt.

Bei der vorliegenden Berechnung der Patientenzahlen ist somit weder von einer systematischen Unter- noch einer Überschätzung auszugehen. Es liegen keine konkreteren und aussagekräftigeren Daten als die zur Berechnung herangezogenen vor.

Lilly ist daher der Ansicht, dass die Angabe der Zielpopulation von 902 bis 4.749 GKV-Patienten in der Zielpopulation für die weiteren Kostenberechnungen im Rahmen der vorhandenen Möglichkeiten als korrekt einzustufen ist und als Grundlage der weiteren Berechnungen verwendet werden kann.

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.

Wie zuvor bereits beschrieben, ist in Deutschland – wie auch in anderen Industrienationen – seit mehr als 30 Jahren ein stetiger und weiter anhaltender Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkarzinomen zu beobachten [31] mit ebenfalls sinkenden Mortalitätsraten in der EU [129].

Die für das Magenkarzinom relevante Altersgruppe der ≥ 65 -Jährigen in Deutschland wird die nächsten fünf Jahre nach Berechnungen des statistischen Bundesamtes einen fortgesetzten leichten Anstieg aufweisen, der in

Tabelle 3-17 beschrieben wird [130].

Tabelle 3-17: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2021 [130]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
40-64 Jahre	29,7	29,5	29,4	29,3	29,2	29,1	28,9
≥ 65 Jahre	17,3	17,5	17,7	17,9	18,1	18,3	18,6
Gesamt	47	47	47,1	47,2	47,3	47,4	47,5

Des Weiteren wurde anhand der Daten des RKI ein Modell zur Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms (Auto-Regressive Moving-Average Model) durchgeführt [131]. Die Daten sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms in Deutschland bis 2021 [131]

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz	15.724	15.811	15.891	15.964	16.033	16.096	16.154	16.207	16.257

Die Ergebnisse aus den beiden Modellen zur Bevölkerungs- und Inzidenzentwicklung zeigen, dass für die nächsten Jahre unter Berücksichtigung der immanenten Unsicherheiten mit keiner weiteren relevanten Änderung der Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland zu rechnen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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, Kombination mit Paclitaxel	1.037-5.458	902-4.749
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ramucirumab (Cyramza[®]) ist zugelassen in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [62].

Es ergibt sich eine Spannweite von 1.037 bis 5.458 Patienten in der Zielpopulation (gesamt).

In Deutschland sind 71,04 Millionen Personen (87,01% der Bevölkerung) in der GKV versichert [122]. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Ramucirumab zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergibt sich somit für eine nach Alter und Geschlecht angepasste Hochrechnung eine maximale (minimale) Anzahl von 4.749 (902) Patienten mit Tumorprogress nach / unter einer vorausgegangenen Chemotherapie in der GKV, die prinzipiell für eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommen und somit die Grundlage für die zuvor beschriebene und berechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bilden. Aufgrund unterschiedlicher möglicher Vorgehensweisen bzw. der bestehenden Unsicherheiten bei der Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, erscheint die aufgeführte Spanne von 902-4.749 GKV-Patienten in der Zielpopulation als adäquate Methode für die nachfolgenden Kostenberechnungen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ramucirumab, Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	Beträchtlich	902-4.749
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 Dezember 2014 durch die EU-Kommission in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Grundlage waren die Ergebnisse der RAINBOW Zulassungsstudie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Placebo mit Paclitaxel beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [132]. Die Studienergebnisse werden als übertragbar angesehen, da die Patientenpopulation der oben genannten Zielpopulation entsprach.

Wie in Modul 4A ausführlich beschrieben, konnte für die Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe sowohl für den primären Studienendpunkt Gesamtüberleben als auch für den sekundären Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+Paclitaxel belegt werden. Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4A konnte für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprech- bzw. Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens und gesundheitsbezogener QoL ein Zusatznutzen für die Ramucirumab-Gruppe gezeigt werden.

Die Patienten der in der Fachinformation [62] definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die bis zur Einführung von Ramucirumab keine effektiven und zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung standen.

Die Effekte von Ramucirumab sind für die Patienten der gesamten Zielpopulation (wie in Modul 4A dargelegt) als therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß einzustufen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Magenkarzinom in Deutschland wurden die aktuellen Angaben des RKI [31], IARC [61] und GEKID [104] herangezogen.

In Abschnitt 3.2.3 erwähnte Suchen wurden im Zuge des am 01. Februar 2015 beim G-BA eingereichten Orphan-Dossiers für Ramucirumab durchgeführt und sind in dem entsprechenden Modul 3A (Abschnitt 3.2.6) dokumentiert [105]. Handsuchen zur Aktualisierung erbrachten keine für die Bewertung relevanten zusätzlichen Quellen. Zur Bestimmung der Prävalenz / Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurden daher zunächst die retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie (BKK) herangezogen. Zur Ermittlung einer möglichen Patienten-Obergrenze sollte der zuvor beschriebene deutsche Chart-Review [116] für den Anteil der Patienten mit einer Therapie nach einem Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie auch basierend auf den vorliegenden Publikationen eine bestmögliche Abschätzung erlauben. Alle Zahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet und resultieren damit in einer beträchtlichen Spanne der in Frage kommenden Patientenzahlen.

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. American Cancer Society. Stomach Cancer. Datenstand 05.11.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>.
2. Gallo A, Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers. World J Gastroenterol. 2006;12:3237-3242.
3. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 1998;85(11):1457-1459.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2016. 2016. Aufgerufen am: 01.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c15-c26.htm>.
5. Jaskowiak NT, Posner MC. Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. In: Steele Jr GD, Phillips TL, Chabner BA, editors. Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract BC Decker Inc 2002. p. 85-88.
6. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005;241(1):27-39.
7. Volk J, Parsonnet J. Chapter 2 - Epidemiology of Gastric Cancer and Helicobacter pylori. In: Wang TC, editor. The Biology of Gastric Cancers: Springer Science + Business Media; 2009.
8. Ohio Cancer Incidence Surveillance System, Ohio Department of Health and The Ohio State University. Stomach Cancer in Ohio, 2005-2009. Columbus, Ohio. Oktober 2012.
9. National Cancer Registry Ireland. Cancer Trends: Cancers of the oesophagus and stomach. March 2011.
10. Santo CE, Tortosa F, Acabado A, Cantiga P, Nogueira JB. Stomach cancer cases in an internal medicine unit at a reference hospital, Portugal: Statistical report. European Journal of Internal Medicine. 2011;22:S28.
11. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision. World Health Organization. 2010. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
12. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F, et al. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon: Lyon Press; 2000. p. 37-52.
13. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49.
14. Kuan SF. Chapter 11: Pathology of Gastric Neoplasms. In: Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum RR, editors. Atlas of Clinical Oncology Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract. London, BC Decker 2002.

15. Hu B, El HN, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *JGastrointestOncol.* 2012;3(3):251-261.
16. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *JClinOncol.* 2012;30(28):3493-3498.
17. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *DiagnTherEndosc.* 2013;2013:241320.
18. CanStockPhoto- csp13749470, <http://www.canstockphoto.de/magen-wand-13749470.html>, erweiterte Bild-Lizenz, erworben über M. + E. Pfaff GmbH, modifiziert Lilly Deutschland. 2014.
19. Montgomery M, Fukuhara S, Karpeh M, Brower S. Evidence-based review of the management of early gastric cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013;1(2):105-112.
20. Möhler M, Pech O, Hoffmann A. Frühe Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Diagnostik und Therapie. *Onkologe.* 2013;84(5):354-362.
21. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World journal of gastroenterology.* 2014;20(14):3967-3975.
22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion (Version vom 02.2012: Gültigkeit bis zum 14.02.2017 verlängert). 2015. Aufgerufen am: 23.02.2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.
23. Peek RM, Jr., Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):28-37.
24. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689-701.
25. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *AmJEpidemiol.* 2008;167(3):295-304.
26. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *AnnOncol.* 2013;24(6):1450-1458.
27. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *EurRevMedPharmacolSci.* 2010;14(4):302-308.
28. Zanghieri G, Di GC, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer.* 1990;66(9):2047-2051.
29. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *GastricCancer.* 2006;9(1):9-13.
30. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit RevOncolHematol.* 2001;40(1):77-94.
31. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, 2015. Aufgerufen am: 01.02.2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2DB1F8F68A3910B923D05FC5E067A541.2_cid363?blob=publicationFile.

32. Munding J, Stüken W, Tannapfel A. Pathologie des ösophagogastralen Adenokarzinoms. *Onkologe*. 2013;84(5):363-370.
33. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1541-1546.
34. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *SeminRadiatOncol*. 2013;23(1):3-9.
35. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *JNatCancer Inst*. 2010;102(17):1344-1353.
36. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*. 1996;110(2):614-621.
37. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, et al. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1998;58(4):588-590.
38. Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, Manabe N, Kusunoki H, Shiotani A, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Digestion*. 2012;85(4):256-260.
39. National Cancer Institute. National Cancer Institute fact sheet. Cancer staging. 2013. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.
40. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumors. 7th edition, Wiley-Blackwell, Oxford, ISBN 978-1-4443-3241-4 ed2009.
41. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1721-1724.
42. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *GastricCancer*. 2011;14(2):97-100.
43. 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. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):584-591.
44. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi57-63.
45. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *AnnSurgOncol*. 2010;17(12):3077-3079.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCNGuidelines®). Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. (Version 3.2015) 2015.
47. American Joint Committee on Cancer. Stage Information for Esophageal Cancer. National Cancer Institute. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/HealthProfessional/page3#Reference3.1>.
48. Bowles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas. *BMJ*. 2001;323(7326):1413-1416.
49. European Commission. The State of Men's Health in Europe; Extended Report. 2011.
50. 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.

51. Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):629-635.
52. Lee JH, Kim KM, Cheong JH, Noh SH. Current management and future strategies of gastric cancer. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):248-257.
53. Retana A, Silverstein T, Wassef W. An update in endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(6):576-582.
54. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-231.
55. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2003;6(4):225-229.
56. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S38-S47.
57. Tan YK, Fielding JW. Early diagnosis of early gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(8):821-829.
58. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279-287.
59. 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.
60. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-781.
61. International Agency for Research on Cancer. EUCAN: Gastric cancer 2012. 2012. Aufgerufen am: 01.03.2016. Verfügbar unter: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8>.
62. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
63. 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.
64. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
65. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):812-826.
66. Kanagavel D, Tjulandin SA. Second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2012;4:33-45.
67. Vashist YK, Duprée A, Mönig SP. Chirurgische Therapie von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. *Onkologe*. 2013;19(5):380-388.
68. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van dV, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.

69. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-1733.
70. Stein, Schmoll HJ. Update on the treatment of metastatic gastric cancer. *Cancer and Chemotherapy Reviews*. 2010;5.
71. Yeo W. Systemic therapy for advanced gastric cancer. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists*. 2010;13:25-28.
72. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *GastricCancer*. 2011;14(2):113-123.
73. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *CochraneDatabaseSystRev*. 2010(3):CD004064.
74. European network for health technology assessment. Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model[®] for Rapid Effectiveness Assessment - Ramucirumab in combination with Paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Pilot ID: WP5 - SA4). 2015.
75. 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.
76. 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.
77. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *JClinOncol*. 2013;31(35):4438-4444.
78. 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.
79. Ohtsu A, Fuse, Yoshino. Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *GastricCancer*. 2009;12:60-66.
80. Ji SH, Lim dH, Yi SY, Kim HS, Jun HJ, Kim KH, et al. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMCCancer*. 2009;9:110.
81. Moon YW, Rha SY, Jeung HC, Kim C, Hong MH, Chang H, et al. Outcomes of multiple salvage chemotherapy for advanced gastric cancer: implications for clinical practice and trial design. *Cancer ChemotherPharmacol*. 2010;66(4):797-805.
82. Stein A, Peinert S, Al-Batran SE, Arnold D. Targeting epithelial growth factor receptor (EGFR) with cetuximab in combination with irinotecan as salvage treatment in refractory gastric cancer patients: A retrospective analysis and review of the literature. *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2012;3.
83. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. *Onkologe*. 2013;84(5):389-394.
84. 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.

85. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *AnnOncol*. 2011;22(12):2610-2615.

86. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *JClinOncol*. 2013;31(31):3935-3943.

87. 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.

88. Jezequel J, Bessagnet C, Verveur C, Faycal J, Richert Z, Metges JP, et al. Trends in incidence, management, and survival of gastric and cardia carcinomas in the area of Finistère (France) between 1984 and 2003. *EurJGastroenterolHepatol*. 2010;22(12):1412-1419.

89. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *JpnJClinOncol*. 2013;43(3):328-336.

90. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. Lyon: IARC; 2002 Jan 1. Report No.: IARC Scientific Publications No. 155. 2002.

91. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. Lyon: IARC; 2007 Jan 1. Report No.: IARC Scientific Publications No. 160. 2007.

92. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.

93. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia: an overview, 2014. Cancer series No 90. Cat. no. CAN 88. Canberra: AIHW. 2014. Aufgerufen am: 10.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129550202>.

94. Belgian Cancer Registry. Cancer Burden in Belgium 2004-2013. 2015. Aufgerufen am: 10.03.2016. Verfügbar unter: http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/BCR_publicatieCancerBurden2015.pdf.

95. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2015. Toronto. Special Topic: Predictions of the future burden of cancer in Canada. 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-EN.pdf?la=en>.

96. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/sections.html.

97. National Cancer Center. Cancer Facts & Figures in Korea 2015. 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: http://ncc.re.kr/main.ncc?uri=english/sub04_FactsandFigures.

98. Office for National Statistics. Cancer Incidence and Mortality in the United Kingdom, 2008-10. Datenstand: 06. Dezember 2012. 2012. Aufgerufen am: 10.03.2016. Verfügbar unter:

<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105160709/http://ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcn%3A77-280901>.

99. The Netherlands Cancer Registry. Dutch Cancer Figures 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.

100. International Agency for Research on Cancer. THE C15 I-IX PROJECT. International Agency for Research on Cancer - WHO. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.

101. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. In: Verma M, editor. Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology, Vol 472. 2009. p. 467-477.

102. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, et al. Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. Acta Oncol. 2012;51(7):906-914.

103. Lilly Deutschland GmbH. Incidence of gastric cancer in German federal states and extrapolation to the overall German population. 2014.

104. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. C16 Magen. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); Datenstand Dezember 2014. 2014. Aufgerufen am: 09.02.2016. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.

105. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Modul 3A. 2015.

106. Zittel TT. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms. MedWelt. 2002;53:243-249.

107. Hsu C, Shen YC, Cheng CC, Cheng AL, Hu FC, Yeh KH. Geographic difference in safety and efficacy of systemic chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal carcinoma: a meta-analysis and meta-regression. Gastric Cancer. 2012;15(3):265-280.

108. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(1):71-77.

109. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26(9):1435-1442.

110. Kim R, Tan A, Choi M, El-Rayes BF. Geographic differences in approach to advanced gastric cancer: Is there a standard approach? Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(2):416-426.

111. Elsing C, Herrmann C, Hannig CV, Stremmel W, Jager D, Herrmann T. Sequential chemotherapies for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of 111 patients. Oncology. 2013;85(5):262-268.

112. Salek T, Wagnerova M, Mardiak J, Siskova M, Jurisova S, Garanova H, et al. P-0206. Paradigm in systemic treatment of advanced gastric cancer in cancer institutes in Slovak Republic. Annals of Oncology Conference: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO Conference Barcelona Spain Conference Publication: (var pagings) 21 (pp vi86). 2010.

113. Bohanes P, Courvoisier DS, Perneger TV, Morel P, Huber O, Roth AD. Survival predictors for second-line chemotherapy in Caucasian patients with metastatic gastric cancer. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13249.

114. Monti M, Foca F, Casadei GA, Valgiusti M, Frassinetti GL, Amadori D. Retrospective analysis on the management of metastatic gastric cancer patients. A mono-institutional experience. What happens in clinical practice? Tumori. 2013;99(5):583-588.
115. Brown J, Liepa A, Bapta B, Sleilaty G, Kaye J. P-090. Real-world treatment patterns of previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC) in France. ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 1-4 July 2015, Barcelona, Spain. 2015.
116. RTI Health Solutions. Treatment Patterns and Outcomes in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric Adenocarcinoma in Germany: A Retrospective Medical Record Review - (Excerpts of a report, January 2016). 2016.
117. Friedel H, Clouth J, Brück P, Nicolay C, Garal-Pantaler E, Moeser G, et al. A Retrospective Observational Study of the Epidemiology of Advanced Gastric Cancer in Germany. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement. 2014;20(03):108-113.
118. Friedel H, Garal-Pantaler E. Gastric cancer Epidemiology Study using the BKK German Sickness Fund Database - A naturalistic, retrospective, health-economic observational study. Studienbericht. 2013.
119. Lilly Deutschland GmbH. GKV-Extrapolation, altersadjustiert. 19.11.2013.
120. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Regorafenib (Stivarga®). Modul 3A. 2013.
121. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. Am J Epidemiol. 1980;112(5):707-723.
122. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Dezember 2015; Quelle: Amtliche Statistik KM 1 Dezember 2014, Statistisches Bundesamt, Zahlenbericht der PKV 2014. 2015.
123. Resch T. Ramucirumab. Gastric cancer demand in the EU M5. Lilly Deutschland GmbH, März 2014.
124. Kantar Health. Treatment Architecture: Western europe gastric cancer. CancerMPact Western Europe, 2014. 2014.
125. GERMANONCOLOGY. Ergebnisse der Datenauswertung beim Magenkarzinom. Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology. September 2013.
126. ONKOTRAKT AG. DATEN. WISSEN. MANAGEMENT. Präsentation für Lilly Deutschland GmbH, Berlin. Stand: 15.11.2013. 2013.
127. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, Stand: Juni 2015. 2015. Aufgerufen am: 23.02.2016. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
128. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen, 3. Fassung 2012.
129. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(8):1650-1656.
130. Statistisches Bundesamt. 13th coordinated Population Projection for Germany (2015-2021) 2015. Aufgerufen am: 24.02.2016. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&a=40,65&g>.

131. Lilly Deutschland GmbH. Eigene Berechnungen - basierend auf Datenbankabfrage des RKI - zur Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms (Prognose 2013-2022). 23.02.2016.

132. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014.

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 3-21 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 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	in Zyklen	median³: Ramucirumab: 9 Infusionen ⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: Ramucirumab: 13 Zyklen (26 Infusionen) median³: Paclitaxel: 11 Infusionen ⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: Paclitaxel: 13 Zyklen (39 Infusionen)	Tag 1, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Tag 1, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Tag 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Tag 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	in Zyklen	median³: 9 Infusionen ⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: 13 Zyklen (39 Infusionen)	Tag 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Tag 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Behandlungsmodus²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	in Zyklen	median: 3 Infusionen ⁵ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen (17 Infusionen)	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	in Zyklen	median: 2 Infusionen ⁶ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen (17 Infusionen)	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	in Zyklen	median: 3,5 Zyklen ⁷ standardisiert auf 1 Jahr: 26 Zyklen	Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
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. FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1]. ³ Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt. ⁴ Mediane Anzahl der Infusionen in der RAINBOW Studie [2]. ⁵ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) in der COUGAR-02 Studie [3]. ⁶ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) einer Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [4]. ⁷ Mediane Zyklenzahl aus drei klinischen Studien [5-7].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel beträgt 8 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten. Paclitaxel wird in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 als intravenöse Infusion über ca. 60 Minuten nach Ramucirumab appliziert. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Tumorprogression oder bis zu einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen. Es werden für Ramucirumab keine speziellen Dosisreduktionen für ältere Patienten (über 65 Jahre) oder für Patienten mit einer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, außer denen, die generell für alle Patienten gültig sind [1].

Ausgehend von einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,4 Monaten im Ramucirumab-Kombinations-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer in der „safety Population“ der RAINBOW Studie 18,9 Wochen mit einer medianen Anzahl von fünf Behandlungszyklen (Mittelwert 5,7 Zyklen, Bereich 1-22) und im Median neun Ramucirumab- und elf Paclitaxel-Infusionen. Die entsprechende mediane Behandlungsdauer betrug im Placebo-Paclitaxel-Arm 12,1 Wochen; drei Behandlungszyklen (Bereich 1-24 Zyklen) mit neun Paclitaxel- und sechs Placebo-Infusionen wurden im Median verabreicht. Zur Berechnung der Paclitaxel-Kosten basierend auf der RAINBOW

Zulassungsstudie werden ebenfalls die mediane Anzahl der Paclitaxel-Infusionen aufgeführt [2]. Die längere Behandlungsdauer bei verlängertem progressionsfreiem Überleben in der Ramucirumab-Gruppe ist auf eine bessere Wirksamkeit zurückzuführen. Aufgrund der höheren Genauigkeit wird die mediane Zahl der Ramucirumab- bzw. Paclitaxel-Infusionen und nicht die Zyklenzahl für die weiteren Dosisberechnungen zugrunde gelegt.

Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis vs. laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 98,6%, für Placebo 99,6%, was anzeigt, dass praktisch keine Dosisreduktionen erforderlich wurden. Die entsprechenden Werte für Paclitaxel betrugen 87,7% (Ramucirumab-Arm) bzw. 93,2% (Placebo-Arm). 12% der mit Ramucirumab+Paclitaxel behandelten Patienten sowie 11% unter Placebo+Paclitaxel beendeten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse [1]. Sowohl die Dosisintensität als auch die Therapieabbrüche gingen in die Berechnung der medianen Anzahl der Infusionen ein.

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Gemäß der Fachinformation von Ramucirumab wird empfohlen, die Behandlung bis zur Tumorprogression oder bis zu einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen [1]. Daher gibt es formal keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Nach § 4 Abs. 8 Satz 3 AM-NutzenV sind die direkten Kosten für die GKV über einen bestimmten Zeitraum maßgeblich. Theoretische Angaben für einen 1-Jahres-Zeitraum sind zwar möglich, jedoch für den „Durchschnittspatienten“ unrealistisch und werden nicht der Versorgungsrealität entsprechen. Um der Vollständigkeit hier Genüge zu tun werden die Berechnungen und Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT sowohl auf der Basis der medianen Therapiedauern aus der Zulassungsstudie RAINBOW und weiteren klinischen Studien als auch den „fiktiven“ 1-Jahres-Therapiedauern dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte ZVT für Patienten nach vorausgegangener Chemotherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus [8]. Aufgrund der in Abschnitt 3.1 erläuterten Gründen sind Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan sowie das Kombinations-Therapieregime FOLFIRI die empfohlenen und in der klinischen Praxis angewandten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Ramucirumab. Daher werden die Kosten für diese Therapien als ZVT dargestellt.

Paclitaxel

Gemäß der RAINBOW Studie war die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Placebo-Paclitaxel-Arm 12,1 Wochen mit drei Behandlungszyklen (Bereich 1-24 Zyklen) und neun Paclitaxel- bzw. sechs Placebo-Infusionen [2]. Analog zu der Vorgehensweise des zu bewertenden Arzneimittels Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel wird die in der RAINBOW Studie ermittelte mediane Therapiedauer sowie das Behandlungsschema von

Paclitaxel für die Berechnung der Therapiekosten herangezogen. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich 13 Zyklen mit 39 Infusionen Paclitaxel.

Docetaxel

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens beträgt laut Fachinformation die empfohlene Dosis 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde. Diese Empfehlung für Docetaxel wird jedoch in Kombination mit 5-FU und Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinomen der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben, ausgesprochen [9]. Daher bezieht sich diese Angabe auf eine Erstlinien-Therapie und liegt damit nicht im Anwendungsgebiet von Ramucirumab. Aus diesem Grund wird für das Behandlungsschema und die mediane Therapiedauer von Docetaxel die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie COUGAR-02 herangezogen [3]. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion von bis zu sechs Zyklen über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben. Die mediane Therapiedauer der Patienten umfasste drei Infusionen, die jeweils einem Behandlungszyklus von 21 Tagen entsprachen [3]. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit 17 Zyklen mit 17 Infusionen.

Irinotecan

Die Fachinformation von Irinotecan liefert keine Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom [10]. Daher wird das Behandlungsschema und die mediane Therapiedauer für die Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit Irinotecan gemäß dem Vorgehen einer Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) dargestellt [4]. Die mediane Therapiedauer der Patienten waren zwei Zyklen, der erste Zyklus mit einer Dosis Irinotecan von 250 mg/m² KOF und alle Folgezyklen mit 350 mg/m² KOF. Ein Zyklus dauerte drei Wochen. Auf ein Jahr hochgerechnet ergeben sich demzufolge somit 17 Zyklen mit 17 Infusionen.

FOLFIRI

Das Kombinations-Therapieregime FOLFIRI wurde in verschiedenen klinischen Studien in der Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom untersucht [5-7]. Die mediane Therapiedauer betrug zwischen drei und vier Zyklen, daher wurde für die Berechnung im vorliegenden Dossier eine mediane Anzahl von 3,5 Zyklen bei der Behandlung mit FOLFIRI zugrunde gelegt. Auf ein Jahr berechnet ergeben sich 26 Zyklen. Als Behandlungsschema wird die Dosierung und die Behandlungsdauer einer Phase-II-Studie herangezogen, die die Wirksamkeit und Sicherheit des FOLFIRI-Regimes bei primär refraktärem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom untersucht [11]. Hier wurde Irinotecan mit 180 mg/m² KOF über 30 Minuten gegeben, anschließend erfolgte eine 30-minütige Pause. Der darauf folgenden Gabe von Folinsäure mit 125 mg/m² KOF über 15 Minuten folgte eine Infusion mit 400 mg/m² KOF 5-FU über drei bis vier Minuten. Anschließend wurden 1.200 mg/m² KOF 5-FU über eine kontinuierliche Infusion über zwei

Tage (48 Stunden) gegeben. Rein rechnerisch ergibt sich eine Behandlungsdauer von ca. 49,5 Stunden, daher werden für die Behandlung mit FOLFIRI drei Tage angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	Ramucirumab: in Zyklen; Tag 1, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus Paclitaxel: in Zyklen; Tag 1, 8, 15 eines 28- tägigen Behandlungszyklus	median³: 9 Infusionen ⁴ = 9 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr³: 26 Infusionen = 26 Behandlungstage median³: 11 Infusionen ⁴ =11 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr³: 39 Infusionen= 39 Behandlungstage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel.	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen, Tag 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus	median³: 9 Infusionen ⁴ = 9 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr³: 39 Infusionen= 39 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Behandlungsmodus²	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen, Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	median: 3 Infusionen ⁵ = 3 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen= 17 Behandlungstage
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen, Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	median: 2 Infusionen ⁶ = 2 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr: 17 Zyklen= 17 Behandlungstage
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen, Tag 1 bis 3 eines 14-tägigen Behandlungszyklus	median: 3,5 Zyklen ⁷ = 10,5 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr: 26 Zyklen= 78 Behandlungstage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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. FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1]. ³ Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt. ⁴ Mediane Anzahl der Infusionen in der RAINBOW Studie [2] ⁵ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) in der COUGAR-02 Studie [3]. ⁶ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) einer Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [4]. ⁷ Mediane Zyklenzahl aus drei klinischen Studien [5-7].			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Ramucirumab: median³: 9 Behandlungstage⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: 26 Behandlungstage Paclitaxel: median³: 11 Behandlungstage⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: 39 Behandlungstage	Ramucirumab: 534 mg Paclitaxel: 143,20 mg	median³: 4.806 mg (9 Infusionen à 8 mg/kg Körpergewicht bei 66,7 kg Körpergewicht) standardisiert auf 1 Jahr³: 13.884 mg (26 Infusionen à 8 mg/kg Körpergewicht bei 66,7 kg Körpergewicht) median³: 143,20 x 11 = 1.575,20 mg standardisiert auf 1 Jahr³: 143,20 x 39 = 5.584,80 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	median³: 9 Behandlungstage ⁴ standardisiert auf 1 Jahr³: 39 Behandlungstage	143,2 mg	median³: 143,20 x 9 = 1.288,80 mg standardisiert auf 1 Jahr³: 143,20 x 39 = 5.584,80 mg
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	median: 3 Behandlungstage ⁵ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Behandlungstage	134,25 mg	median: 402,75 mg standardisiert auf 1 Jahr: 2.282,25 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)²	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	median: 2 Behandlungstage ⁶ standardisiert auf 1 Jahr: 17 Behandlungstage (1 Tag erster Zyklus, 16 Tage Folgezyklen)	Gabe im ersten Zyklus: 447,50 mg Gabe pro Folgezyklus: 626,50 mg	median: Gabe im ersten Zyklus: 447,50 mg Gabe pro Folgezyklus: 626,50 mg standardisiert auf 1 Jahr: Gabe im ersten Zyklus: 447,50 mg Gabe alle Folgezyklen: 10.024,00 mg
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	median: 10,5 Behandlungstage (3,5 Zyklen) ⁷ standardisiert auf 1 Jahr: 78 Behandlungstage (26 Zyklen)	Gabe pro Zyklus⁸: Irinotecan: 322,20 mg Folinsäure: 223,75 mg 5-FU: 716,00 mg+ 2.148,00 mg	median: Irinotecan: 1.127,70 mg Folinsäure: 783,13 mg 5-FU: 2.506,00 mg+ 7.518,00 mg standardisiert auf 1 Jahr: Irinotecan: 8.377,20 mg Folinsäure: 5.817,50 mg 5-FU: 18.616,00 mg+ 55.848,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DDD: Defined Daily Dose, FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Zur Berechnung des Verbrauches wurde das mediane Gewicht (66,7 kg) der Region 1 in der RAINBOW Zulassungsstudie herangezogen sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus von 172 cm). Es ergibt sich nach der Du Bois & Du Bois Formel eine errechnete Körperoberfläche von 1,79 m². ³ Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der RAINBOW Studie bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt. ⁴ Mediane Anzahl der Infusionen in der RAINBOW Studie [2] ⁵ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) in der COUGAR-02 Studie [3]. ⁶ Mediane Anzahl der Infusionen (=Zyklen) einer Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [4]. ⁷ Mediane Zyklenzahl aus drei klinischen Studien [5-7]. ⁸ Behandlungsschema aus Assersohn et al [11].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulation des Verbrauches:

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der eingesetzten Dosis von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel und der medianen Anzahl der Infusionen in der Zulassungsstudie RAINBOW [2] (siehe Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

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

Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie und die durch das Körpergewicht individuelle Medikation ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauches in DDD (Defined Daily Dose) nicht geeignet. Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauches und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der

Standardtherapie in Abhängigkeit vom Körpergewicht mittels milligrammgenauer Berechnung ermittelt. Das mittlere Gewicht der europäischen Patienten wurde in der RAINBOW Studie mit 67,15 kg, das der 40 behandelten deutschen Patienten mit 67,51 kg ermittelt [12]. Aufgrund der größeren Patientenzahl und aus Konsistenzgründen werden jedoch die medianen Werte der europäischen / nordamerikanischen / australischen Patienten aus der Zulassungsstudie („Region 1“) mit 66,7 kg herangezogen [2].

Zur Berechnung des Verbrauches wird das mediane Gewicht der Patienten aus der RAINBOW Zulassungsstudie anstatt der formalen Dosierungen, basierend auf den höheren durchschnittlichen Körpermaßen des Mikrozensus 2013 [13], verwendet. Mit dieser Herangehensweise werden die tatsächlichen Maße eines „typischen“ Magenkrebspatienten aus der klinischen Realität berücksichtigt, der sich im mittleren Gewicht durch einen durch die Krankheit bedingten Gewichtsverlust deutlich von der deutschen Normalbevölkerung unterscheidet.

Ramucirumab

Mit einer Dosierung in der RAINBOW Studie von 8 mg/kg Körpergewicht pro Infusion und dem medianen Gewicht der Region 1 (66,7 kg) errechnet sich, dass pro Ramucirumab-Infusion im Median 534,00 mg eingesetzt werden. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten unter einer medianen Therapiedauer errechnet sich folglich unter Berücksichtigung der medianen Infusionszahl mit 4.806,00 mg Ramucirumab.

Paclitaxel

Basierend auf dem medianen Gewicht der Patienten aus „Region 1“ der RAINBOW Studie (66,7 kg) und der Körperoberfläche wird der Verbrauch von Paclitaxel im Kombinationstherapie-Arm und im Monotherapie-Arm ermittelt. Für die Berechnung der Körperoberfläche werden die Formel nach Du Bois & Du Bois [14], sowie die durchschnittliche Körpergröße eines Erwachsenen auf Basis des Mikrozensus 2013 (172 cm) herangezogen [13]. Durch die Du Bois & Du Bois Formel $[\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184]$ errechnet sich die Körperoberfläche auf 1,79 m² $[(66,7 \text{ kg})^{0,425} \times (172 \text{ cm})^{0,725} \times 0,007184]$.

Bei einer Paclitaxel-Dosis von 80 mg/m² KOF gemäß der Cyramza® Fachinformation [1] je Gabe errechnet sich eine Absolutmenge von 143,20 mg Paclitaxel. Auf Grundlage der unterschiedlichen Anzahl der verabreichten Infusionen ergeben sich absolut 1.575,20 mg bzw. 1.288,80 mg als kumulative Paclitaxel-Dosen für den Ramucirumab+Paclitaxel-respektive Placebo+Paclitaxel-Arm für eine mediane Therapiedauer.

Docetaxel

Auf Basis der COUGAR-02 Studie und einer Dosierung von 75 mg/m² KOF errechnet sich anhand der Formel nach Du Bois & Du Bois ein Verbrauch von 134,25 mg Docetaxel pro Gabe und 402,75 mg für eine mediane Therapiedauer [3].

Irinotecan

Auf Basis einer Phase-III-Studie der AIO und einer Dosierung von 250 mg/m² KOF für den ersten Zyklus und 350 mg/m² KOF für die Folgezyklen errechnet sich anhand der Formel nach Du Bois & Du Bois ein Verbrauch von 447,50 mg Irinotecan pro Gabe für den ersten Zyklus und 626,50 mg für den Folgezyklus [4]. Eine mediane Therapiedauer wurde mit zwei Zyklen angegeben, daher entspricht der Verbrauch pro Gabe des jeweiligen Zyklus dem Jahresdurchschnittsverbrauch (1.074 mg).

FOLFIRI

Auf Basis des Behandlungsschemas für FOLFIRI aus der Phase-II-Studie von Assersohn et al [11] errechnet sich anhand der Formel nach Du Bois & Du Bois ein Verbrauch von 322,20 mg Irinotecan (180 mg/m² KOF), 223,75 mg Folinsäure (125 mg/m²) und 716,00 mg (400 mg/m²) bzw. 2.148,00 mg (1.200 mg/m²) 5-FU pro Zyklus. Über eine mediane Therapiedauer errechnet sich ein Verbrauch von 1.127,70 mg Irinotecan, 7.831,13 mg Folinsäure und 2.506,00 mg bzw. 7.518,00 mg 5-FU.

Obwohl das IQWiG die Vernachlässigung des Verwurfes in verschiedenen Stellungnahmen zu Nutzendossiers kritisiert, ist aus Sicht von Lilly der theoretisch mögliche Verwurf von Ramucirumab und den ZVT – der real zu Lasten der GKV abgerechnet werden darf und wird – nicht exakt berechenbar, da unterschiedliche Abrechnungs- und Erstattungsmodalitäten in den verschiedenen Zubereitungsstätten (Apotheken, Herstellerbetrieben, Krankenhaus-Apotheken) dazu führen, dass die Gesamtberechnung fehlerhaft sein wird (vgl. Anlage 3 Teil 1 Ziffer 3.7 der Hilfstaxe, [15]). Daher wird in diesem Dossier der Verwurf nicht berücksichtigt und es erfolgt eine milligrammgenaue Berechnung des Verbrauches.

Gemäß der Hilfstaxe wäre zudem bei den aufgeführten Wirkstoffen Irinotecan und Paclitaxel ein tatsächlich anfallender unvermeidbarer Verwurf nach Ziffer 3.6 der Anlage 3 Teil 1 gemäß Ziffer 3.8 b) maximal einmal innerhalb der angegebenen Zeitspannen (Irinotecan: 48 Stunden, Paclitaxel: 28 Tage) abrechnungsfähig.

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-23 der „fiktive“ Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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
Ramucirumab 10 mg/mL 1 x DFL (N1) 500 mg Cyramza® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.143,93 €	=2.965,88 € ¹ =5,93 € pro mg
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel Paclitaxel Accord 6 mg/mL, 100 mg, IFK	400,55 €	=349,48 € ¹ =3,49 € pro mg
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel Docetaxel Accord 160 mg/8 mL, IFK	1.396,73 €	=1.329,20 € ¹ =8,31 € pro mg
Patientenindividuelle Therapie - IRINOTECAN HCl LIV Pharma 20mg/mL 300mg K.z.H.Inf.	630,50 €	=550,33 € ¹ =1,83 € pro mg
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI IRINOTECAN HCl LIV Pharma 20mg/mL 300mg K.z.H.Inf.	630,50 €	=550,33 € ¹ =1,83 € pro mg
BENDAFLIN 10 mg/mL Injektionslösung 1000 mg (5 x 100mL, 5000 mg)	1.831,43	=1.829,66 € ² =0,37 € pro mg
RIBOFLUOR 50 mg/mL Injektionslösung 10.000 mg	51,88 €	=47,54 € ² =0,004754 € pro mg

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
DFL: Durchstechflasche; FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IFK: Infusionslösungskonzentrat; K.z.H.Inf.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ¹ Von den jeweiligen Apothekenabgabepreisen wurden die individuell vereinbarten Herstellerrabatte gemäß der Lauer-Einträge sowie der Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € abgezogen. ² Diese Wirkstoffe unterliegen einer Festbetragsregel, daher wird nur der Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € bei der Berechnung berücksichtigt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ramucirumab

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Ramucirumab wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis (AVP) entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB V) und der AMPreisV [16] berechnet. Darauf wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19% addiert. Anschließend wurden die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte nach § 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a, sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [17]. Dieses ergibt gemäß der Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 einen für die GKV relevanten Preis von 3143,94 € für die 500 mg Durchstechflasche Cyramza®. Der daraus folgende Preis von 5,93 € für die 500 mg Durchstechflasche wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt [18].

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der ZVT ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte. Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Packungen mit mehreren Einheiten werden hier nicht berücksichtigt. Zur besseren Übersicht werden die Kosten in der Tabelle 3-24 auch pro mg nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte angegeben.

Kostenberechnung für Paclitaxel (Paclitaxel Accord 6 mg/mL, 100 mg, 16,7 mL Infusionslösungskonzentrat):

Bei der 100 mg Flasche wurden vom Apothekenabgabepreis von 400,55 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 der Gesamtherstellerrabatt von 49,30 € abgezogen [18]. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 349,48 €, woraus sich Kosten von 3,49 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

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

Bei der 160 mg Flasche wurden vom Apothekenabgabepreis von 1.396,73 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 der Gesamtherstellerrabatt von 65,76 € abgezogen [18]. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 1329,20 €, woraus sich Kosten von 8,31 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Laut Hilfstaxe ist für den nicht patentgeschützten Wirkstoff Docetaxel zusätzlich ein Abschlag von 46% auf den zweitgünstigsten Apothekeneinkaufspreis zugunsten der GKV abzuführen [15]. Dieser Abschlag wird aufgrund der im Dossier festgelegten Kalkulationssystematik nicht in die Berechnung einbezogen.

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

Kostenberechnung für Irinotecan (IRINOTECAN HCl LIV Pharma 20mg/mL 300mg K.z.H.Inf.):

Bei dem 300 mg Infusionslösungskonzentrat wurde vom Apothekenabgabepreis von 630,50 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 der Gesamtherstellerrabatt von 78,40 € abgezogen [18]. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 550,33 €, woraus sich Kosten von 1,83 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Kostenberechnung für FOLFIRI (IRINOTECAN HCl LIV Pharma 20mg/mL 300mg K.z.H.Inf., BENDAFOLIN 10 mg/mL Injektionslösung 1000 mg, RIBOFLUOR 50 mg/mL Injektionslösung):

Bei dem 300 mg Irinotecan Infusionslösungskonzentrat wurde vom Apothekenabgabepreis von 630,50 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 der Gesamtherstellerrabatt von 78,40 € abgezogen [18]. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 550,33 €, woraus sich Kosten von 1,83 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Folinsäure (Calciumfolinat) und 5-FU unterliegen einer Festbetragsregel, so dass für diese beiden Wirkstoffe keine weiteren Rabatte und nur der Apothekenabschlag berücksichtigt werden.

Bei der Calciumfolinat 1000 mg Infusionslösung (5 x 100 mL, 5000 mg) wurde vom Apothekenabgabepreis von 1.831,43 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 der gemäß § 130 Absatz 1 SGB V vorgeschriebene Apothekenabschlag von 1,77 € abgezogen [18]. Es ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 1.829,66 €, woraus sich Kosten von 0,37 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

Bei der 5-FU 10.000 mg Injektionslösung wurde vom Apothekenabgabepreis von 51,88 € gemäß Lauer-Taxe vom 01. Februar 2016 ein Gesamtherstellerrabatt von 2,57 € [18] und der gemäß § 130 Absatz 1 SGB V vorgeschriebene Apothekenabschlag von 1,77 € abgezogen. Es ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 47,54 €, woraus sich Kosten von 0,004754 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

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 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das 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 3-25: 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 ¹	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 ²
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Ramucirumab+ Paclitaxel: Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Ramucirumab: Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [19]	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Ramucirumab: Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [19]	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Ramucirumab: Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Ramucirumab: Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Paclitaxel: Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) ³ [19]	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	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 ²
		Paclitaxel: Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Paclitaxel: Dexamethason	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Diphenhydramin	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Ranitidin	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Paclitaxel: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 11 standardisiert auf 1 Jahr: 39
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [19]	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	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 ²
	Chemotherapie	Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Dexamethason	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Diphenhydramin	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Ranitidin	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 39
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 3 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [19]	1	median: 3 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 3 standardisiert auf 1 Jahr: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	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 ²
		Dexamethason ⁴	3	median: 9 standardisiert auf 1 Jahr: 52
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 3 standardisiert auf 1 Jahr: 17
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	median: 2 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Vollständiger Blutstatus ⁵ (EBM 32122)	3	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 52
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 2 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Granisetron (Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone)	1	median: 2 standardisiert auf 1 Jahr: 17
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	median: 2 standardisiert auf 1 Jahr: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	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 ²
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) (EBM 01512)	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	2	median: 7 standardisiert auf 1 Jahr: 52
		Leberwerte (EBM 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071)	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Harnstoff (EBM 32065)	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Kreatinin (EBM 32066, Jaffé-Methode)	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Granisetron (Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone)	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe Irinotecan	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	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 ²
		Folinsäure	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		5-FU	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Infusionspumpe für eine Dauerinfusion	1	median: 3,5 standardisiert auf 1 Jahr: 26

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit aus Plasma; 5-FU: 5-Fluorouracil; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

² Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.

³ Der vollständige Blutstatus deckt sowohl den Bedarf für Paclitaxel als auch Ramucirumab ab und wurde daher nur einmal aufgeführt.

⁴ Gemäß der Fachinformation von Docetaxel soll Dexamethason in einer Dosierung von 16 mg pro drei Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel verabreicht werden [9].

⁵ Gemäß der Fachinformation von Irinotecan sollte das Blutbild wöchentlich während der Behandlung kontrolliert werden [10].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Für die nicht zugelassenen ZVT, für die keine Angabe zu dem jeweiligen Dosierungsschema in der Fachinformation enthalten ist, wurden die Angaben den zugrunde liegenden klinischen Studien entnommen. Die Therapien erfordern die Verabreichung durch onkologisch erfahrene Ärzte [1,20]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Ramucirumab

Entsprechend der Cyramza[®] Fachinformation sollten Blutwerte und Gerinnungsparameter bei bestimmten Patientengruppen überwacht werden: bei Patienten mit für Blutungen prädisponierenden Erkrankungen oder bei solchen, die mit Antikoagulantien oder Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden [1]. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden [1]. Die entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern für ein Blutbild, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ) wurden ebenso wie Urinteststreifen daher grundsätzlich mitberücksichtigt. Gemäß den weiteren Angaben ist zudem vor jeder Paclitaxel-Infusion (60 Minuten) ein komplettes Blutbild einschließlich der Leberfunktion zu bestimmen und bezüglich der Neutrophilen-, der Thrombozyten-, Bilirubin- und Alanin-Aminotransferase-(AST) bzw. Aspartat-Aminotransferase- (ALT) Mindestwerte vor der Applikation von Paclitaxel nachzuweisen [1]. Hinsichtlich der Prämedikation wird auf die Paclitaxel Fachinformation verwiesen [1].

Paclitaxel

Für die Paclitaxel-Monotherapie wird aufgrund der aufgeführten Kontraindikationen der Fachinformation sowie den Mindestwerten hinsichtlich der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten [20] ebenfalls ein komplettes Blutbild für die Berechnung angesetzt. Die Leberwerte werden aus medizinischen Gründen analog der Vorgaben der Cyramza[®] Fachinformation berechnet.

Gemäß der Paclitaxel Fachinformation muss bei allen Patienten eine Prämedikation bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten verabreicht werden, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu verhindern. Die hier genannten Arzneimittel / Dosen betragen:

- Dexamethason 20 mg oral oder intravenös: Verabreichung ca. zwölf und sechs Stunden vor Paclitaxel
- Diphenhydramin 50 mg intravenös (oder ein äquivalentes Antihistaminikum)
- Cimetidin 300 mg intravenös oder Ranitidin 50 mg intravenös [20]

Kosten für eine Komedikation / supportive Therapie, die in beiden Studienarmen dokumentiert wurde, werden nicht berücksichtigt. Diese sind zudem mit Ausnahme einer Behandlung mit Antihypertonika, sofern ein behandlungsbedürftiger Anstieg des Blutdrucks auftritt, nicht in der Fachinformation von Ramucirumab aufgeführt. Es wird dort beschrieben, dass eine erhöhte Inzidenz auch von schwerer Hypertonie bei Patienten unter Ramucirumab in den Studien im Vergleich zu Placebo beschrieben wurde und diese in den meisten Fällen mit „Standard-Antihypertonika“ behandelbar war [1]. In der RAINBOW Studie wurden Antihypertonika im Ramucirumab-Arm mit 55% im Vergleich zu 37,7% im

Placebo+Paclitaxel-Arm häufiger eingesetzt [2]. Diese jedoch nicht regelhaft auftretenden Kosten werden demzufolge hier nicht gesondert aufgeführt.

Docetaxel

Für eine Behandlung mit Docetaxel wird aufgrund der aufgeführten Kontraindikationen der Fachinformation (Patienten mit Neutrophilenzahlen kleiner als $1.500 / \text{mm}^3$ sowie Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung [9] ebenfalls ein komplettes Blutbild und eine Blutuntersuchung zur Überprüfung der Leberfunktion für die Berechnung angesetzt.

Entsprechend der Docetaxel (Taxotere®) Fachinformation können durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z. B. Dexamethason über drei Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, in einer Dosierung von 16 mg pro Tag, verabreicht werden [9]. Diese Prämedikation ist gemäß Fachinformation nicht zwingend geboten, wird aber aufgrund der breiten routinemäßigen Anwendung trotzdem berechnet. Dazu werden aufgrund der gebräuchlichen Anwendung 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich für einen Zeitraum von drei Tagen pro Zyklus angesetzt.

Irinotecan

Die Fachinformation von Irinotecan empfiehlt die wöchentliche Untersuchung des kompletten Blutbildes. Außerdem müssen vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden und vor jeder Behandlung mit Irinotecan eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika erfolgen [10]. Bei der Behandlung des Zytostatika induzierten Erbrechens werden vorrangig Serotonin-5-HT₃-Antagonisten („Setrone“) eingesetzt [21].

FOLFIRI

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen durch Irinotecan werden bei der Therapie mit FOLFIRI die Angaben der Fachinformationen zu Folinsäure (Calciumfolinat) und 5-FU berücksichtigt [10,22]. Neben der wöchentlichen Untersuchung des kompletten Blutbildes und der prophylaktischen Behandlung mit einem Antiemetikum bei der Behandlung mit Irinotecan, wird die Überwachung der Retentionswerte (Kreatinin und Harnstoff) durch die Fachinformation von 5-FU empfohlen. Für die Verabreichung einer Dauerinfusion wird in den Kosten für FOLFIRI eine entsprechende Infusionspumpe pro Zyklus berücksichtigt. Eine geeignete Infusionspumpe ist die Easypump LT 100-50-S von Braun Melsungen (Pharmazentralnummer: 9390818) [23]. Diese gewährleistet aufgrund des Füllvolumens und einer Flussrate von 2 mL pro Stunde eine Infusionsdauer über 48 Stunden. Daher ist dieses Fabrikat für die kontinuierliche Infusion von 5-FU im Rahmen dieses Therapieregimes geeignet und im Gegensatz zu anderen Pumpen zu empfehlen.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger

Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [15]. Diese Kosten werden für Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Folinsäure und 5-FU bzw. Ramucirumab mit einberechnet.

Laut Hilfstaxe sind für die nicht patentgeschützten Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel jeweils zusätzlich ein Abschlag von 46% auf den zweitgünstigsten Apothekeneinkaufspreis zugunsten der GKV abzuführen [15]. Auch dieser Abschlag wird aufgrund der im Dossier festgelegten Kalkulationssystematik nicht in die Berechnung einbezogen.

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-25 der „fiktive“ Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [19]	Ramucirumab+Paclitaxel median: 52,39 € (502 Punkte) (x 11 Infusionen) = 576,29 € standardisiert auf 1 Jahr: 52,39 € (502 Punkte) (x 39 Infusionen) = 2.043,21 €	Paclitaxel median: 52,39 € (502 Punkte) (x 9 Infusionen) = 471,51 € standardisiert auf 1 Jahr: 52,39 € (502 Punkte) (x 39 Infusionen) = 2.043,21 € Docetaxel median: 52,39 € (502 Punkte) (x 3 Infusionen) = 157,17 € standardisiert auf 1 Jahr: 52,39 € (502 Punkte) (x 17 Infusionen) = 890,63 € Irinotecan median: 52,39 € (502 Punkte) (x 2 Infusionen) = 104,78 € standardisiert auf 1 Jahr: 52,39 € (502 Punkte) (x 17 Infusionen) = 890,63 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT¹
Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) (EBM 01512) [19]	-	FOLFIRI median: 146,52 € (1404 Punkte) (x 2 Infusionen) = 293,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 146,52 € (1404 Punkte) (x 17 Infusionen) = 2.490,84 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [19]	Ramucirumab median: 0,60 € (x 9 Infusionen) = 5,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,60 € (x 26 Infusionen) = 15,60 €	-
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [19]	Ramucirumab median: 0,60 € (x 9 Infusionen) = 5,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,60 € (x 26 Infusionen) = 15,60 €	-
Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück	Ramucirumab median: 09,00 € (Packung) entsprechend 0,81 € (x 9 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 9,00 € (Packung) entsprechend 2,34 € (x 26 Infusionen)	-
Herstellung monoklonaler Antikörper	Ramucirumab median: 71 € (x 9 Infusionen) = 639,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 71 € (x 26 Infusionen) = 1.846,00 €	-
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [19]	Paclitaxel median: 1,10 € (x 11 Infusionen) = 12,10 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 39 Infusionen) = 42,90 €	Paclitaxel median: 1,10 € (x 9 Infusionen) = 9,90 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 39 Infusionen) = 42,90 € Docetaxel median: 1,10 € (x 3 Infusionen) = 3,30 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 17 Infusionen) = 18,70 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
		Irinotecan² median: 1,10 € (x 6 Bestimmungen) = 6,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 51 Bestimmungen) = 56,10 € FOLFIRI² median: 1,10 € (x 7 Bestimmungen) = 7,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 1,10 € (x 52 Bestimmungen) = 57,20 €
Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	Paclitaxel median: 0,25 € (x 11 Infusionen) = 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €	Paclitaxel median: 0,25 € (x 9 Infusionen) = 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 € Docetaxel median: 0,25 € (x 3 Infusionen) = 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Irinotecan median: 0,25 € (x 2 Infusionen) = 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
EBM 32059: Bilirubin direkt	Paclitaxel median: 0,40 € (x 11 Infusionen) = 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,40 € (x 39 Infusionen) = 15,60 €	Paclitaxel median: 0,40 € (x 9 Infusionen) = 3,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,40 € (x 39 Infusionen) = 15,60 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT¹
		Docetaxel median: 0,40 € (x 3 Infusionen) = 1,20 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,40 € (x 17 Infusionen) = 6,80 € Irinotecan median: 0,40 € (x 2 Infusionen) = 0,80 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,40 € (x 17 Infusionen) = 6,80 € FOLFIRI median: 0,40 € (x 3,5 Zyklen) = 1,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,40 € (x 26 Zyklen) = 10,40 €
EBM 32068: AP	Paclitaxel median: 0,25 € (x 11 Infusionen) = 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €	Paclitaxel median: 0,25 € (x 9 Infusionen) = 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 € Docetaxel median: 0,25 € (x 3 Infusionen) = 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Irinotecan median: 0,25 € (x 2 Infusionen) = 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
EBM 32069: GOT (AST)	Paclitaxel median: 0,25 € (x 11 Infusionen) = 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €	Paclitaxel median: 0,25 € (x 9 Infusionen) = 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
		Docetaxel median: 0,25 € (x 3 Infusionen) = 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Irinotecan median: 0,25 € (x 2 Infusionen) = 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
EBM 32070: GPT (ALT)	Paclitaxel median: 0,25 € (x 11 Infusionen) = 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €	Paclitaxel median: 0,25 € (x 9 Infusionen) = 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 € Docetaxel median: 0,25 € (x 3 Infusionen) = 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Irinotecan median: 0,25 € (x 2 Infusionen) = 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
EBM 32071: gammaGT	Paclitaxel median: 0,25 € (x 11 Infusionen) = 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €	Paclitaxel median: 0,25 € (x 9 Infusionen) = 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 39 Infusionen) = 9,75 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
		Docetaxel median: 0,25 € (x 3 Infusionen) = 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € Irinotecan median: 0,25 € (x 2 Infusionen) = 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 17 Infusionen) = 4,25 € FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
Dexamethason	Paclitaxel median: 19,80 € (0,09 € pro mg, 20 mg pro Infusion, 11 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 70,20 € (0,09 € pro mg, 20 mg pro Infusion, 39 Infusionen)	Paclitaxel median: 16,20 € (0,09 € pro mg, 20 mg pro Infusion, 9 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 70,20 € (0,09 € pro mg, 20 mg pro Infusion, 39 Infusionen) Docetaxel³ median: 12,96 € (0,09 € pro mg, 48 mg pro Infusion, 3 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 73,44 € (0,09 € pro mg, 48 mg pro Infusion, 17 Infusionen)
Diphenhydramin	Paclitaxel median: 16,50 € (0,03 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 11 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 58,50 € (0,03 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 39 Infusionen)	Paclitaxel median: 13,50 € (0,03 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 9 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 58,50 € (0,03 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 39 Infusionen)
Ranitidin	Paclitaxel median: 126,50 € (0,23 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 11 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 448,50 € (0,23 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 39 Infusionen)	Paclitaxel median: 103,50 € (0,23 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 9 Infusionen) standardisiert auf 1 Jahr: 448,50 € (0,23 € pro mg, 50 mg pro Infusion, 39 Infusionen)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	Paclitaxel median: 81 € (x 11 Infusionen) = 891,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 81 € (x 39 Infusionen) = 3.159,00 €	Paclitaxel median: 81 € (x 9 Infusionen) = 729,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 81 € (x 39 Infusionen) = 3.159,00 € Docetaxel median: 81 € (x 3 Infusionen) = 243,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 81 € (x 17 Infusionen) = 1.377,00 € Irinotecan median: 81 € (x 2 Infusionen) = 162,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 81 € (x 17 Infusionen) = 1.377,00 € FOLFIRI⁴ median: 81 € x 4 (x 3,5 Zyklen) = 1.134,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 81 € x 4 (x 26 Zyklen) = 8.424,00 €
Harnstoff (EBM 32065)		FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
Kreatinin (EBM 32066, Jaffé-Methode)		FOLFIRI median: 0,25 € (x 3,5 Zyklen) = 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 0,25 € (x 26 Zyklen) = 6,50 €
Granisetron (Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone)		Irinotecan median: 16,08 € (x 2 Infusionen) = 32,16 € standardisiert auf 1 Jahr: 16,08 € (x 17 Infusionen) = 273,36 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro Ramucirumab+Paclitaxel ¹	Kosten pro Leistung in Euro ZVT ¹
		FOLFIRI median: 16,08 € (x 3,5 Zyklen) = 56,28 € standardisiert auf 1 Jahr: 16,08 € (x 26 Zyklen) = 418,08 €
Infusionspumpe für eine Dauerinfusion		FOLFIRI median: 94,00 € (x 3,5 Zyklen) = 329,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 94,00 € (x 26 Zyklen) = 2.444,00 €

AP: Alkalische Phosphatase; ALT / GPT: Alanin-Aminotransferase / Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST / GOT: Aspartat-Aminotransferase / Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; gammaGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase; PTT Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

¹ Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.

² Gemäß der Fachinformation von Irinotecan sollte das Blutbild wöchentlich während der Behandlung kontrolliert werden [10]

³ Gemäß der Fachinformation von Docetaxel soll Dexamethason in einer Dosierung von 16 mg pro drei Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel verabreicht werden [9].

⁴ Für jede Applikation der Wirkstoffe des FOLFIRI-Regimes wird die Herstellung Zytostatika pro Zyklus berechnet

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende Leistungen sollten jedoch unabhängig von einer Ramucirumab Behandlung auch bei den anderen Therapien alleine zu erbringen sein und werden daher bei den zusätzlichen Kosten nicht gesondert berechnet:

- Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: (mittleres Erkrankungsalter gemäß RKI liegt zwischen 72 und 75 Jahren)
- Zusatzpauschale
- Zusatzvereinbarung Onkologie (EBM 13492, EBM 13500, EBM 86512 bzw. 96501 und EBM 86516 bzw. 96503)
- Zuschlag für intravasale Tumorthherapie: dieser ist nur einmal pro Behandlungsfall abrechenbar und damit bereits für die Erstlinien-Therapie erfolgt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für alle dargestellten Therapien

Folgende Leistungen sind für alle angegebenen Wirkstoffe gemäß ihren Fachinformationen angezeigt und werden daher auch für alle dargestellten Therapien berechnet (siehe Tabelle 3-26):

- Vollständiger Blutstatus (EBM 32122): 1,10 € pro Bestimmung
- Leberwerte (EBM 32058, EBM 32068, EBM 32069, EBM 32070, EBM 32071): 0,25 € pro Bestimmung, EBM 32059: 0,40 € pro Bestimmung
- Herstellung Zytostatika: Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe [15] pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Es ergeben sich für die mediane Therapiedauer für die Kombination von Ramucirumab+Paclitaxel 891 €, für Paclitaxel 729 €, für eine Therapie mit Docetaxel 243 €, mit Irinotecan 162,00 € und mit FOLFIRI entsprechend 1.134,00 €.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Ramucirumab

Für eine Therapie mit Ramucirumab ergeben sich folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine mediane Therapiedauer (siehe Tabelle 3-26):

- Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112): 0,60 € (x 9 Infusionen) = 5,40 €
- Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113): 0,60 € (x 9 Infusionen) = 5,40 €

Patienten unter einer Ramucirumab-Therapie müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Behandlung beobachtet werden [1], daher werden Teststreifen zur Kontrolle einer Proteinurie angesetzt. Der günstigste Urinteststreifen ist der URINTESTSTREIFEN Tupp 3 von Ulti Med, der in einer Packungsgröße von 100 Stück zu einem Preis von 9,00 € erhältlich ist [18]. Die Kosten für einen Teststreifen belaufen sich auf 0,09 €. Auf die mediane Therapiedauer mit Ramucirumab umgerechnet ergeben sich hiermit Kosten von 0,81 € pro Patient für 9 Infusionen.

Weiterhin fallen pro Infusion Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe in Höhe von 71 € an. Danach ergeben sich für die mediane Therapiedauer mit Ramucirumab zusätzliche Kosten in Höhe von 639 €.

Praxisklinische Betreuung

Die Therapie mit Ramucirumab erfolgte in der Zulassungsstudie RAINBOW im Median über neun Infusionen [2]. Die praxisklinische Betreuung (EBM 01510) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde für Ramucirumab und einer Stunde für Paclitaxel sowie der notwendigen Prämedikation und Überwachung nach der Verabreichung für beide Therapiegruppen sowie die anderen dargestellten ZVT zugrunde gelegt.

Die Kosten der Ramucirumab+Paclitaxel-Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen bei elf Infusionen: $11 \times 52,39 \text{ €} = 576,29 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer.

Die Kosten der Paclitaxel Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen bei neun Infusionen: $9 \times 52,39 \text{ €} = 471,51 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer.

Um den formellen Anforderungen gerecht zu werden, wird als Behandlungsdauer zusätzlich rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Hieraus ergeben sich für Ramucirumab 13 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 26 Infusionen und für Paclitaxel 13 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 39 Infusionen. Daraus ergeben sich auf ein Jahr gerechnet für die praxisklinische Betreuung 2.043,21 € ($39 \times 52,39 \text{ €}$).

Die Kosten der Docetaxel Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen bei drei Infusionen: $3 \times 52,39 \text{ €} = 157,17 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer. Standardisiert auf ein Jahr ergeben sich 890,63 € (17 Zyklen).

Die Kosten der Irinotecan-Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen bei zwei Infusionen: $2 \times 52,39 \text{ €} = 104,78 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer. Standardisiert auf ein Jahr ergeben sich 890,63 € (17 Zyklen).

Aufgrund der langen Infusionsdauer wird für die Therapie mit FOLFIRI eine praxisklinische Betreuung >6 Stunden (EBM 01512) angenommen. Die Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen beträgt: $2 \times 146,52 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer. Standardisiert auf ein Jahr ergeben sich 2.490,84 € (26 Zyklen).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei einer Therapie mit FOLFIRI

Aufgrund der langen Infusionsdauer pro Zyklus werden für die Therapie mit FOLFIRI die Kosten für eine geeignete Infusionspumpe berücksichtigt. Der Preis einer Packung Infusionspumpen (Easypump LT 100-50-S von Braun Melsungen [23]) mit 10 Stück beträgt 940,00 €, dadurch berechnet sich ein Preis von 94,00 € pro Pumpe [24].

Prämedikationen

Entsprechend der Paclitaxel Fachinformation muss bei allen Patienten eine Prämedikation bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten verabreicht werden. Pro Paclitaxel-Infusion, sowie hochgerechnet auf die elf Infusionen in der Kombinations- sowie die neun Infusionen in der Monotherapiegruppe bzw. 39 Infusionen pro Jahr, sind somit folgende (Gesamt-) Dosen der Prämedikation zu verabreichen:

- Dexamethason: 20 mg intravenös (pro Infusion) / 220 mg (11 Infusionen) / 180 mg (9 Infusionen) / 780 mg (39 Infusionen)
- Diphenhydramin 50 mg intravenös (pro Infusion) / 550 mg (11 Infusionen) / 450 mg (9 Infusionen) / 1.950 mg (39 Infusionen)

- Ranitidin 50 mg intravenös (pro Infusion) [20] / 550 mg (11 Infusionen) / 450 mg (9 Infusionen) / 1.950 mg (39 Infusionen)

Dexamethason

Für Dexamethason ist Dexamethason 4 mg Injektionslösung Ampullen (3 Stück mit 120 mg) als das Produkt mit dem günstigsten Preis pro Milligramm (mg) dargestellt. Die Berechnung pro mg wird bei einer Applikation als Injektion sowie bei Abrechnung als Praxisbedarf gegenüber einer Berechnung von Packungen vorgezogen. Mit einem Preis von 12,68 € pro Packung errechnen sich nach Abzug der Rabatte (Herstellerrabatt: 0,15 €, Apothekenrabatt: 1,77 €) Kosten von 0,09 € pro mg [18].

Pro Infusion werden 20 mg Dexamethason verabreicht, daraus ergeben sich folgende Kosten:

Ramucirumab+Paclitaxel (eine Dexamethason-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 220 mg (11 Infusionen): 19,80 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 780 mg (39 Infusionen): 70,20 €

Paclitaxel (eine Dexamethason-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 180 mg (9 Infusionen): 16,20 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 780 mg (39 Infusionen): 70,20 €

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel soll Dexamethason in einer Dosierung von 16 mg pro Tag drei Tage, beginnend einen Tag vor Gabe von Docetaxel, verabreicht werden. Damit ergeben sich 48 mg Dexamethason pro Docetaxel-Zyklus.

Docetaxel (drei Dexamethason Gaben pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 144 mg (3 Docetaxel-Zyklen, 3 Dexamethason-Gaben pro Zyklus): 12,96 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 816 mg (17 Docetaxel-Zyklen, 3 Dexamethason-Gaben pro Zyklus): 73,44 €

Diphenhydramin

Analog zu Dexamethason wird die Berechnung für Diphenhydramin pro mg bei einer Applikation als Injektion sowie die Abrechnung als Praxisbedarf gegenüber einer Berechnung von Packungen vorgezogen. Daher ergibt sich für Diphenhydramin 20 mg Ampullen basierend auf einer 100-Ampullen-Packung mit Diphenhydramin-HCL (20 mg/2 mL) mit 2.000 mg und einem Preis von 65,43 € [18] abzüglich des Apothekenrabattes von 1,77 € und des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 3,01 €, ein Preis von 60,65 € pro Packung und 0,03 € pro mg. Pro Infusion werden 50 mg intravenös verabreicht, daher errechnen sich folgende Kosten:

Ramucirumab+Paclitaxel (eine Diphenhydramin-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 550 mg (11 Infusionen): 16,50 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 1.950 mg (39 Infusionen): 58,50 €

Paclitaxel (eine Diphenhydramin-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 450 mg (9 Infusionen): 13,50 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 1.950 mg (39 Infusionen): 58,50 €

Ranitidin

Als „gebräuchlicherer“ H2-Blocker wurde Ranitidin gegenüber Cimetidin ausgewählt. Für Ranitidin mit einem Preis von 15,02 € [18] ergeben sich abzüglich von Rabatten (Apothekenrabatt von 1,77 €, Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a SGB V Abs 1 von 0,19 €, Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a SGB V Abs 3 von 0,01 €) ein Preis von 13,06 € pro Packung und damit 0,23 € pro mg. Pro Infusion werden 50 mg intravenös verabreicht, daher errechnen sich folgende Kosten:

Ramucirumab+Paclitaxel (eine Ranitidin-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 550 mg (11 Infusionen): 126,50 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 1.950 mg (39 Infusionen): 448,50 €

Paclitaxel (eine Ranitidin-Gabe pro Infusion / Zyklus)

- Mediane Therapiedauer: 450 mg (9 Infusionen): 103,50 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 1.950 mg (39 Infusionen): 448,50 €

Harnstoff und Kreatinin

Gemäß der Fachinformation zu 5-FU wird empfohlen die Retentionswerte während der Therapie zu überwachen. Als Teil des FOLFIRI-Regimes werden daher für diese ZVT folgende zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer medianen Therapiedauer berechnet:

FOLFIRI Harnstoff (EBM 32065)

- Mediane Therapiedauer: 0,25 € x 3,5 Zyklen = 0,88 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 0,25 € x 26 Zyklen = 6,50 €

Granisetron

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird eine prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone empfohlen. Gemäß Fachinformation von Granisetron sollten 1- 3 mg vor Beginn der Chemotherapie gegeben werden. Für die

Berechnung der Kosten wird die höchste Dosierung von 3 mg angenommen. Mit einem Preis für GRANISETRON Rotexmedica 1 mg/mL Injektionslösungskonzentrat zur Herstellung einer Infusion von 92,53 € ergeben nach Abzug der Rabatte (Apothekenrabatt von 1,77 €, Herstellerrabatt 10,32 €) Kosten in Höhe von 80,44 € und 5,36 € pro mg. Diese Kosten sind sowohl für die Irinotecan-Monotherapie, als auch für das FOLFIRI-Regime zu berücksichtigen.

Irinotecan

- Mediane Therapiedauer: 6 mg (2 Infusionen) x 5,36 € = 32,16 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 51 mg (17 Infusionen) x 5,36 € = 273,36 €

FOLFIRI

- Mediane Therapiedauer: 10,5 mg (3,5 Zyklen) x 5,36 € = 56,28 €
- 1-Jahres-Therapiedauer: 78 mg (26 Zyklen) x 5,36 € = 418,08 €

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-26 der „fiktive“ Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-19 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-20 (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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [19]	median: 576,29 € standardisiert auf 1 Jahr: 2.043,21 €	
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	median: 5,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 15,60 €	
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	median: 5,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 15,60 €	
		Urinteststreifen (Proteinurie), 100 Stück	median: 0,81 € standardisiert auf 1 Jahr: 2,34 €	
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	median: 639,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.846,00 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 12,10 € standardisiert auf 1 Jahr: 42,90 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	median: 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32059: Bilirubin direkt	median: 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 15,60 €	
		EBM 32068: AP	median: 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32069: GOT	median: 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32070: GPT	median: 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32071: gammaGT	median: 2,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		Dexamethason	median: 19,80 € standardisiert auf 1 Jahr: 70,20 €	
		Diphenhydramin	median: 16,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 58,50 €	
		Ranitidin	median: 126,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 448,50 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 891,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 3.159,00 €	
		GESAMT	median: 2.310,95 €	median: Patienten-Untergrenze: 2.310,95 € x 902 Patienten =2.084.476,90 € Patienten-Obergrenze: 2.310,95 € x 4.749 Patienten = 10.974.701,55 €
			standardisiert auf 1 Jahr: 7.766,20 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 7.766,20 € x 902 Patienten =7.005.112,40 € Patienten-Obergrenze: 7.766,20 € x 4.749 Patienten = 36.881.683,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [19]	median: 471,51 € standardisiert auf 1 Jahr: 2.043,21 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 9,90 € standardisiert auf 1 Jahr: 42,90 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	median: 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32059: Bilirubin direkt	median: 3,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 15,60 €	
		EBM 32068: AP	median: 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32069: GOT	median: 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		EBM 32070: GPT	median: 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32071: gammaGT	median: 2,25 € standardisiert auf 1 Jahr: 9,75 €	
		Dexamethason	median: 16,20 € standardisiert auf 1 Jahr: 70,20 €	
		Diphenhydramin	median: 13,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 58,50 €	
		Ranitidin	median: 103,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 448,50 €	
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 729,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 3.159,00 €	
		GESAMT	median: 1.358,46 €	median: Patienten-Untergrenze: 1.358,46 € x 902 Patienten =1.225.330,92 € Patienten-Obergrenze: 1.358,46 € x 4.749 Patienten =6.451.326,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			standardisiert auf 1 Jahr: 5.886,66 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 5.886,66 € x 902 Patienten = 5.309.767,32 € Patienten-Obergrenze: 5.886,66 € x 4.749 Patienten = 27.955.748,34 €
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [19]	median: 157,17 € standardisiert auf 1 Jahr: 890,63 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 3,30 € standardisiert auf 1 Jahr: 18,70 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	median: 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32059: Bilirubin direkt	median: 1,20 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,80 €	
		EBM 32068: AP	median: 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32069: GOT	median: 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32070: GPT	median: 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32071: gammaGT	median: 0,75 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		Dexamethason	median: 12,69 € standardisiert auf 1 Jahr: 73,44 €	
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 243,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.377,00 €	
		GESAMT	median: 419,88 €	median: Patienten-Untergrenze: 419,88 € x 902 Patienten =378.731,76 € Patienten-Obergrenze: 419,88 € x 4.749 Patienten =1.994.010,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			standardisiert auf 1 Jahr: 2.379,32 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 2. 379,32 € x 902 Patienten =2.146.146,64 € Patienten-Obergrenze: 2. 379,32 € x 4.749 Patienten =11.299.390,68 €
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) [19]	median: 104,78 € standardisiert auf 1 Jahr: 890,63 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 6,60 € standardisiert auf 1 Jahr: 56,10 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	median: 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32059: Bilirubin direkt	median: 0,80 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,80 €	
		EBM 32068: AP	median: 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32069: GOT	median: 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32070: GPT	median: 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		EBM 32071: gammaGT	median: 0,50 € standardisiert auf 1 Jahr: 4,25 €	
		Granisetron (Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone)	median: 32,16 € standardisiert auf 1 Jahr: 273,36 €	
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 162,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 1.377,00 €	
		GESAMT	median: 308,84 €	median: Patienten-Untergrenze: 308,84 € x 902 Patienten =278.573,68 € Patienten-Obergrenze: 308,84 € x 4.749 Patienten =1.466.681,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			standardisiert auf 1 Jahr: 2.625,14 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 2.625,14€ x 902 Patienten =2.367.876,28 € Patienten-Obergrenze: 2.625,14€ x 4.749 Patienten =12.466.789,86 €
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Praxisklinische Betreuung (>6 Stunden) (EBM 01512) [19]	median: 293,04 € standardisiert auf 1 Jahr: 2.490,84 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median: 7,70 € standardisiert auf 1 Jahr: 57,20 €	
		Leberwerte: EBM 32058: Bilirubin	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		EBM 32059: Bilirubin direkt	median: 1,40 € standardisiert auf 1 Jahr: 10,40 €	
		EBM 32068: AP	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32069: GOT	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		EBM 32070: GPT	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		EBM 32071: gammaGT	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		Harnstoff (EBM 32065)	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		Kreatinin (EBM 32066, Jaffé-Methode)	median: 0,88 € standardisiert auf 1 Jahr: 6,50 €	
		Granisetron (Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone)	median: 56,28 € standardisiert auf 1 Jahr: 418,08 €	
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	median: 1134,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 8.424,00 €	
		Infusionspumpe für eine Dauerinfusion	median: 329,00 € standardisiert auf 1 Jahr: 2.444,00 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ²	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		GESAMT	median: 1.826,67 €	median: Patienten-Untergrenze: 1.826,67 € x 902 Patienten =1.647.656,34 € Patienten-Obergrenze: 1.826,67 € x 4.749 Patienten =8.674.855,83 €
			standardisiert auf 1 Jahr: 13.883,52 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 13.883,52 € x 902 Patienten =12.522.935,04 € Patienten-Obergrenze: 13.883,52 € x 4.749 Patienten =65.932.836,48 €
AP: Alkalische Phosphatase; ALT / GPT: Alanin-Aminotransferase / Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST / GOT: Aspartat-Aminotransferase / Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan; gammaGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase; PTT Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.				

Die Therapiedauer beruht auf der in der RAINBOW Studie beobachteten medianen Anzahl von neun Infusionen Ramucirumab bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [2]. Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-27 der „fiktive“ Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt. Für die Zahl der

Patienten in der Zielpopulation werden die in Abschnitt 3.2.3 bzw. 3.2.4 mit 902 bzw. 4.749 ermittelte Unter- bzw. Obergrenze für die Patientenzahlen für Ramucirumab herangezogen.

Anhand der Kosten der supportiven Medikamente, den Kosten zur Versorgung der Patienten und zur Verabreichung der Medikamente errechnen sich die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen somit zwischen 2.084.476,90 € und 10.974.701,55 € für die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel sowie zwischen 1.225.330,92 € und 6.451.326,54 € für die Paclitaxel-Monotherapie für die mediane Therapiedauer. Formal auf ein fiktives Jahr standardisiert ergeben sich die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen zwischen 7.005.112,40 € und 36.881.683,80 € für die Kombinationstherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel sowie zwischen 5.309.767,32 € und 27.955.748,34 € für die Paclitaxel-Monotherapie.

Die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für die weiteren ZVT ergibt für die jeweiligen medianen Therapiedauern bei Docetaxel zwischen 378.731,76 € und 1.994.010,12 €, für Irinotecan zwischen 278.573,68 € und 1.466.681,16 € und für FOLFIRI zwischen 1.647.656,34 € und 8.674.855,83 €. Formal auf ein fiktives Jahr standardisiert ergeben sich Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Docetaxel zwischen 2.146.146,64 € und 11.299.390,68 €, für Irinotecan zwischen 2.367.876,28 € und 12.466.789,86 € und für FOLFIRI zwischen 12.522.935,04 € und 65.932.836,48 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20) 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 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ²	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	median: Summe Ramucirumab+ Paclitaxel: 33.997,03 € Ramucirumab: 534 mg: 534 mg x 5,93 €/mg= 3.166,62 € x 9 Infusionen =28.499,58 € Paclitaxel: 143,2 mg x 3,49 €/mg =499,77 € x 11 Infusionen =5.497,45 € standardisiert auf 1 Jahr: Summe Ramucirumab+ Paclitaxel: 101.823,07 € Ramucirumab: 534 mg x 5,93 €/mg= 3.166,62 € x 26 Infusionen =82.332,12 € Paclitaxel: 143,2 mg x 3,49 €/mg =499,77 € x 39 Infusionen =19.490,95 €	median: Patienten-Untergrenze: 33.997,03 € x 902 Patienten: 30.665.319,26 € Patienten-Obergrenze: 33.997,03 € x 4.749 Patienten: 161.451.885,97 € standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 19.490,95 € x 902 Patienten: 91.844.410,94 € Patienten-Obergrenze: 19.490,95 € x 4.749 Patienten: 483.557.768,90 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ²	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	median: 143,2 mg x 3,49 €/mg =499,77 € x 9 Infusionen = 4.497,91 € standardisiert auf 1 Jahr: 3,49 €/mg =499,77 € x 39 Infusionen =19.490,95 €	median: Patienten-Untergrenze: 4.497,91 € x 902 Patienten: =4.057.116,62 € Patienten-Obergrenze: 4.497,91 € x 4.749 Patienten: =21.360.584,09 € standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 19.490,95 € x 902 Patienten: =17.580.839,70 € Patienten-Obergrenze: 19.490,95 € x 4.749 Patienten: =92.562.351,05 €
Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	median: 134,25 mg x 8,31 €/mg =1.115,62 € x 3 Infusionen =3.346,85 €	median: Patienten-Untergrenze: 3.346,85 € x 902 Patienten: =3.018.860,96 € Patienten-Obergrenze: 3.346,85 € x 4.749 Patienten: =15.894.202,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ²	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		standardisiert auf 1 Jahr: 134,25 mg x 8,31 €/mg =1.115,62 € x 17 Infusionen =18.965,54 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 18.965,54 € x 902 Patienten: =17.106.878,75 € Patienten-Obergrenze: 18.965,54 € x 4.749 Patienten: =90.067.147,63 €
Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	median: erster Zyklus 447,50 mg x 1,83 €/mg =818,93 € x 1 Infusion =818,93 € Folgezyklus 626,50 mg x 1,83 €/mg =1.146,50 € x 1 Infusion =1.146,50 € Gesamt: 1.965,43 €	median: Patienten-Untergrenze: 1.965,43 € x 902 Patienten: =1.772.808,84 € Patienten-Obergrenze: 1.965,43 € x 4.749 Patienten: =9.333.779,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ²	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		standardisiert auf 1 Jahr: erster Zyklus 447,50 mg x 1,83 €/mg =818,93 € x 1 Infusion =818,93 € Folgezyklus 626,50 mg x 1,83 €/mg =1.146,50 € x 16 Infusionen =18.343,92 € Gesamt: 19.162,85 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 19.162,85 € x 902 Patienten: =17.284.886,19 € Patienten-Obergrenze: 19.162,85 € x 4.749 Patienten: =91.004.350,91 €
Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	median: Irinotecan: 322,20 mg x 1,83 €/mg =589,63 € Folinsäure: 223,75 mg x 0,37 €/mg =82,79 € 5-FU: 716,00 mg + 2.148,00 mg =2864,00 mg x 0,004754 €/mg =13,62 € Gesamt: 686,04 € x 3,5 Zyklen =2.401,14 €	median: Patienten-Untergrenze: 2.401,14 € x 902 Patienten: =2.165.795,08 € Patienten-Obergrenze: 2.401,14 € x 4.749 Patienten: =11.402.839,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ²	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		standardisiert auf 1 Jahr: Irinotecan: 322,20 mg x 1,83 €/mg =589,63 € Folinsäure: 223,75 mg x 0,37 €/mg =82,79 € 5-FU: 716,00 mg + 2.148,00 mg =2864,00 mg x 0,004754 €/mg =13,62 € Gesamt: 686,04 € x 26 Zyklen =17.837,04 €	standardisiert auf 1 Jahr: Patienten-Untergrenze: 17.837,04 € x 902 Patienten: =16.088.751,08 € Patienten-Obergrenze: 17.837,04 € x 4.749 Patienten: =84.706.739,31 €
FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. ² Das mediane progressionsfreie Überleben in der RAINBOW Studie liegt bei 4,4 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 2,9 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe, daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es werden daher für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und die verschiedenen ZVT sowohl die mediane Therapiedauer als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.			

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten (medianen) Behandlungszeitraum sowie der fiktiven Hochrechnung auf ein Jahr. Zusätzliche Therapiekosten ergeben sich infolge des besseren Therapieansprechens in Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel durch die zusätzlichen Paclitaxel-Infusionen einschließlich der nötigen Prämedikation und Laborkontrollen, die im Vergleich zu einer in dieser Indikation (alleine) nicht zugelassenen Paclitaxel-Monotherapie für die Patienten ermöglicht werden.

Für den Standardpatienten wurde pro Gabe ein Verbrauch von Ramucirumab von 534 mg ermittelt.

Die Arzneimittelposten für die Behandlung eines Patienten mit Ramucirumab belaufen sich demzufolge auf 3.166,62 € pro Infusion. Bei einer medianen Therapiedauer von 9 Infusionen entsprechend der Zulassungsstudie ergeben sich Arzneimittelposten für Ramucirumab alleine in Höhe von 28.499,58 € (siehe Abschnitt 3.3.3).

Hochgerechnet auf die geschätzte minimale / maximale Patientenzahl resultieren jährliche Arzneimittelposten für Ramucirumab in Höhe von 25.706.621,16 € bzw. 135.344.505,40 €.

Unter Berücksichtigung der sich aus der Kombinationstherapie ergebenden zusätzlichen Arzneimittelposten für Paclitaxel und hochgerechnet auf die geschätzte minimale / maximale Patientenzahl von 902 bzw. 4.749 ergeben sich somit Arzneimittelposten über eine mediane Behandlungsdauer von 30.665.319,26 € / 161.451.885,97 € für die Ramucirumab+Paclitaxel-Kombinationstherapie und 4.057.116,62 € / 21.360.584,09 € für die Paclitaxel-Monotherapie. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich Therapiekosten von 91.844.410,94 € bis 483.557.768,90 € für die Ramucirumab+Paclitaxel-Kombinationstherapie und 17.580.839,70 € bis 92.562.351,05 € für die Paclitaxel-Monotherapie.

Tabelle 3-29: Zusammenfassende Darstellung der Therapiekosten und der zusätzlichen Kosten der Versorgung (mediane Therapiedauer) sowie der Differenzen der einzelnen Kostenbereiche sowie der Gesamtkosten

Kostenbereich		Zusätzliche Kosten der Versorgung	Therapiekosten (Arzneimittelposten)	Gesamtkosten
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Untere Grenze der Patientenzahl	2.084.476,90 €	30.665.319,26 €	32.749.796,16 €
	Obere Grenze der Patientenzahl	10.974.701,55 €	161.451.885,97 €	172.426.587,52 €
Paclitaxel Monotherapie	Untere Grenze der Patientenzahl	1.225.330,92 €	4.057.116,62 €	5.282.447,54 €
	Obere Grenze der Patientenzahl	6.451.326,54 €	21.360.584,09 €	27.811.910,63 €
Docetaxel	Untere Grenze der Patientenzahl	378.731,76 €	3.018.860,96 €	3.397.592,72 €
	Obere Grenze der Patientenzahl	1.994.010,12 €	15.894.202,52 €	17.888.212,64 €
Irinotecan	Untere Grenze der Patientenzahl	278.573,68 €	1.772.808,84 €	2.051.382,52 €

Kostenbereich		Zusätzliche Kosten der Versorgung	Therapiekosten (Arzneimittelkosten)	Gesamtkosten
	Obere Grenze der Patientenanzahl	1.466.681,16 €	9.333.779,58 €	10.800.460,74 €
FOLFIRI	Untere Grenze der Patientenanzahl	1.647.656,34 €	2.165.795,08 €	3.813.451,42 €
	Obere Grenze der Patientenanzahl	8.674.855,83 €	11.402.839,08 €	20.077.694,91 €
Differenz der anfallenden Kosten zu Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Untere Grenze der Patientenanzahl			
	Paclitaxel	85.914,98 €	26.608.202,66 €	27.467.348,64 €
	Docetaxel	1.705.745,14 €	27.646.458,30 €	29.352.203,44 €
	Irinotecan	1.805.903,22 €	28.892.510,42 €	30.698.413,64 €
	FOLFIRI	733.578,56 €	28.499.524,18 €	29.233.102,74 €
	Obere Grenze der Patientenanzahl			
	Paclitaxel	4.523.375,01 €	140.091.301,91 €	144.614.676,92 €
	Docetaxel	8.980.691,43 €	145.557.683,48 €	154.538.374,91 €
	Irinotecan	9.508.020,39 €	152.188.106,42 €	161.626.126,81 €
	FOLFIRI	2.299.845,72 €	150.049.046,92 €	152.348.892,64 €
FOLFIRI: 5-Fluorouracil / Folinsäure / Irinotecan				

Auf der Grundlage der zuvor geschilderten und durchgeführten Berechnungen der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und der medianen Behandlung innerhalb eines Jahres ergeben sich unter Berücksichtigung der ermittelten oberen und unteren Grenzen der Patientenanzahl die in Tabelle 3-29 dargestellten Kostendifferenzen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und den verschiedenen ZVT.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten

an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren wie zuvor dargelegt, keine genauen Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer Therapie nach einem Tumorprogress nach einer vorausgegangenen Chemotherapie in Deutschland. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf neueren Phase-III-Studien als zwischen 14% und 42-45% liegend bezeichnet [25]. Diese Zahlen geben jedoch nicht direkt die Situation für Deutschland wider.

Auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Berechnungen liegt die minimale Zahl an Patienten in der GKV, für die eine Ramucirumab-Therapie in Frage kommt, bei 902 Patienten. Basierend auf den erhobenen ebenfalls in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Daten wird die Patientenzahl mit 4.749 angenommen. Es wird an dieser Stelle jedoch erneut darauf hingewiesen, dass die Angabe und die Berechnung mit dieser maximalen Patientenzahl auf Basis von Marktforschungsdaten als **nicht** adäquat angesehen werden. Weitere Berechnungen basierend auf verlässlicheren Datenquellen führen zu niedrigeren Patientenzahlen (3.956 Patienten). Entsprechend den Kontraindikationen der Cyramza® Fachinformation gelten lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen als Ausschlusskriterium [1], so dass aufgrund der Vorgaben der Fachinformation keine weiteren Patientengruppen grundsätzlich ausgeschlossen werden. Zu beachten sind jedoch zusätzlich die Gegenanzeigen entsprechend der Paclitaxel Fachinformation. Paclitaxel ist bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel oder auf einen der Bestandteile, bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $<1,5 \times 10^9/\text{L}$ oder für Thrombozyten $<100 \times 10^9/\text{L}$ oder mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert [20], so dass die grundsätzlich in Frage kommende Patientenzahl dementsprechend zu reduzieren ist. Zudem wird ein zusätzlicher nicht sicher bestimmbarer Patientenanteil mit einer Ramucirumab-Monotherapie behandelt werden, der als nicht geeignet für eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab+Paclitaxel angesehen wird. Es ist zudem aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien in der RAINBOW Zulassungsstudie [2] und dem Ramucirumab Zulassungsstatus anzunehmen, dass die Zahl der mit Ramucirumab behandelten Patienten niedriger sein wird, da z. B. Patienten mit ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-PS ≥ 2 nicht mit Ramucirumab behandelt werden.

Die relative mediane Dosisintensität für Ramucirumab in der RAINBOW Studie betrug 98,6%, die Rate an Therapieabbrüchen 12% in der Ramucirumab-Gruppe und 11% in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe [2], die jedoch in die Berechnung der medianen Zyklenzahl eingegangen sind.

Eine realistische Differenzierung der Verteilung der Patienten nach ambulantem bzw. stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund der publizierten Daten bzw. Literatur der medizinischen, epidemiologischen oder Versorgungsforschung nicht möglich.

Patientenpräferenzen

Ergebnisse aus einer in Modul 4 näher dargestellten Patientenpräferenzstudie [26-29] zeigen, dass von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen / metastasierten Magenkarzinom ein verlängertes Überleben als wichtig erachtet wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit bzw. die empfundene Lebensqualität den Patienten ein großes Bedürfnis ist. Zusätzlich ergab sich aus den Antworten der Patienten, dass die Fähigkeit zur Selbstversorgung ohne Notwendigkeit einer stationären Behandlung eine zentrale Bedeutung hat. Die Patienten nannten in der ungestützten Befragung als häufigstes erstes Kriterium eine Stabilisierung der Erkrankung und klinischen Situation.

Das Optimum stellt für die Patienten die Kombination aller genannten Faktoren dar. Eine alleinige Verlängerung des Überlebens unter Inkaufnahme patientenrelevanter Nebenwirkungen oder einer Einschränkung der Fähigkeit zur Selbstversorgung wird wenig wertgeschätzt [26-29].

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

Wie zuvor beschrieben ist trotz der langsamen Abnahme der Inzidenz bei leichter Zunahme der relevanten Strata der Bevölkerung ≥ 65 Jahre für die nächsten Jahre mit keiner weiteren relevanten Steigerung oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland [30] und auch keiner wesentlichen Ausweitung der Versorgungsanteile für Ramucirumab zu rechnen.

Durch die Zulassung von Ramucirumab könnte aufgrund der im Vergleich zu den bisher verfügbaren Optionen relativ guten Verträglichkeit mehr Patienten eine systemische Folgetherapie angeboten werden [31]. Es ist jedoch weiterhin nicht abschätzbar und bestimmbar, welcher Anteil der nicht für diese Indikation / Therapielinie zugelassenen möglichen Behandlungsoptionen durch Ramucirumab ergänzt oder ersetzt werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Magenkarzinom in Deutschland wurden die aktuellen Angaben des RKI [32], IARC [33] und GEKID [34] herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz / Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurden daher zunächst die retrospektive (BKK) Beobachtungsstudie herangezogen. Zur Ermittlung einer möglichen Patienten-Obergrenze sollte der deutsche Chart-Review für den Anteil der Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie auch basierend auf den vorliegenden Publikationen eine bestmögliche Abschätzung zu erlauben. Alle Zahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet und resultieren damit in einer beträchtlichen Spanne der in Frage kommenden Patientenzahlen.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>), für die nicht zugelassenen ZVT teilweise den jeweiligen publizierten Studiendaten sowie der Zulassungsstudie RAINBOW entnommen.

Für Informationen zu Preisen wurden die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands sowie der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztliche Bundesvereinigung herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
2. ImClone LLC. I4T-IE-JVBE (IMCL CP12-0922; RAINBOW): A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or

Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. Clinical Study Report. 2014.

3. 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.

4. Thuss-Patience PC, Kretschmar 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.

5. Jeon EK, Hong SH, Kim TH, Jung SE, Park JC, Won HS, et al. Modified FOLFIRI as Second-Line Chemotherapy after Failure of Modified FOLFOX-4 in Advanced Gastric Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association.* 2011;43(3):148-153.

6. Pistelli M, Scartozzi M, Bittoni A, Galizia E, Berardi R, Cascinu S. Second-line chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI) in relapsed or metastatic gastric cancer: lessons from clinical practice. *Tumori.* 2011;97(3):275-279.

7. Sendur MA, Ozdemir N, Ozatli T, Yazici O, Aksoy S, Ekinici AS, et al. Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on first-line modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil (DCF) regimen. *Medical oncology.* 2014;31(9):153.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-091. Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebs. 2014.

9. Aventis Pharma S.A. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAXOTERE® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAXOTERE® 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mai 2015.

10. Hexal AG. Fachinformation Irinotecan HEXAL® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2013.

11. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, Ward C, Oates J, Waters JS, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2004;15(1):64-69.

12. Eli Lilly and Company. Summary of Baseline Body weight by Study and Country for REGARD and RAINBOW. 2014.

13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung. Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2013 nach Geschlecht, Altersgruppen und Beteiligung am Erwerbsleben nach ILO-Konzept. 2013.

14. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: Tenth paper - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;XVII(6_2):863-871.

15. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe, Stand: 01.10.2015. 2015. Aufgerufen am: 23.02.2016. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.

16. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, juris GmbH - www.juris.de. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. 2016.
18. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe - Auszüge für verschiedene Arzneimittel 2016.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2016. 2015.
20. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
21. Hamann K-F. Antiemetika und Antivertiginosa. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneimittelverordnungs-Report 2015: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. p. 425-431.
22. Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A. Fachinformation Ribofluor® 50 mg/ml Injektionslösung. März 2015.
23. B. Braun Melsungen AG. Produkt- und Bestellinformationen - Einsatzgebiete der Easypump® II - Die richtige Wahl für Ihre Therapie 2016. Aufgerufen am: 10.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.ambulant-bbraun.de/cps/rde/xchg/om-opmportal-de-de/hs.xsl/9078.htm>.
24. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe - Infusionspumpe für eine Dauerinfusion 2016.
25. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Onkologe. 2013;84(5):389-394.
26. Maritz Research. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 14.07.2014.
27. Eli Lilly and Company. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom - Ergebnisse der quantitativen Patientenbefragung (Stand: 14. Juli 2014). 2014.
28. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen M, et al. PCN115. Patient Preferences For Palliative Treatment of Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (mGC) and Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (mGEJ-CA): a Choice-Based Conjoint (CBC) Analysis Study From Germany. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA; May 16 – 20, 2015. Value in Health. 2015;18(3):A209.
29. Hofheinz R-D, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen M-H, et al. ID 0009. Patients' treatment goals and preferences for palliative chemotherapy (CT) of locally advanced or metastatic gastric cancer (mGC) or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (mGEJ-Ca): a choice-based conjoint analysis (CBC) study from Germany. 32. Deutscher Krebsskongress 2016; Berlin, Germany; February 24 – 27, 2016. Oncol Res Treat. 2016;39(suppl 1):77-78.
30. Statistisches Bundesamt. 13th coordinated Population Projection for Germany (2015-2021) 2015. Aufgerufen am: 24.02.2016. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&a=40,65&g>.
31. Resch T. Ramucirumab. Gastric cancer demand in the EU M5. Lilly Deutschland GmbH, März 2014.
32. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, 2015. Aufgerufen am: 01.02.2016. Verfügbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2DB1F8F68A3910B923D05FC5E067A541.2_cid363?_blob=publicationFile.

33. International Agency for Research on Cancer. EUCAN: Gastric cancer 2012. 2012. Aufgerufen am: 01.03.2016. Verfügbar unter: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8>.

34. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. C16 Magen. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); Datenstand Dezember 2014. 2014. Aufgerufen am: 09.02.2016. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung: Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Cyramza in Kombination mit Paclitaxel: Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollte ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen. Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Infusion erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 3-30 aufgeführt.

Tabelle 3-30: Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Gabe erfüllt sein müssen

	Kriterium
Neutrophile	Tag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Tag 8 und 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Thrombozyten	Tag 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Tag 8 und 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1,5$ -facher oberer Normalwert (ULN)
Aspartat-Aminotransferase (AST) / Alanin-Aminotransferase (ALT)	Ohne Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 3 -facher ULN Mit Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 5 -facher ULN
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)	

Dauer der Therapie

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

Prämedikation

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Bitte beachten Sie die jeweiligen Fachinformationen von Paclitaxel, der Komponenten von FOLFIRI oder von Docetaxel bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen.

Dosisanpassungen für Ramucirumab

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Hypertonie

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

Proteinurie

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ für Proteine anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-31) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-31) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt.

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

Tabelle 3-31: 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 vier 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 (ATE) [...]
- Gastrointestinale Perforationen [...]
- Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE Grad 3 oder 4 [...]
- Spontane Entwicklung von Fisteln [...]

Dosisanpassungen für Paclitaxel

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei einer hämatologischen Toxizität Grad 4 gemäß NCI CTCAE oder einer nicht-hämatologischen Paclitaxel-bedingten Toxizität Grad 3 wird empfohlen, die Paclitaxel-Dosis für alle folgenden Zyklen um 10 mg/m^2 zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 10 mg/m^2 wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen in den Indikationen fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, Adenokarzinom des Kolons oder Rektums und Lungenkarzinom.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 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.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Arterielle thromboembolische Ereignisse***

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

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für eine gastrointestinale Perforation erhöhen. Bei Patienten, die mit Ramucirumab behandelt wurden, sind Fälle von

gastrointestinaler Perforation gemeldet worden. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Schwere Blutung

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Hypertonie

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

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen

Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens vier Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

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

Leberinsuffizienz

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

Fisteln

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

Proteinurie

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen***

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

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend [...]. Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu 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 drei Monate nicht stillen.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Magenkarzinom: Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die Tabelle 3-32 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAINBOW-Studie, einer Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab plus Paclitaxel behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie berichtet wurden, waren gastrointestinale Perforation (1,2% bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 0,3% bei Placebo plus Paclitaxel) und Sepsis (3,1% bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 1,8% bei Placebo plus Paclitaxel).

Tabelle 3-32: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie zum Magenkarzinom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Paclitaxel (n = 327)		Placebo plus Paclitaxel (n = 329)	
			Toxizität alle Grade ^c (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Sehr häufig	Leukopenie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,1	1,5	6,1	1,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoalbuminämie	11,0	1,2	4,9	0,9
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Sehr häufig	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	32,4	3,7	23,1	1,5
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue / Asthenie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	25,1	1,5	13,7	0,6

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Paclitaxel (n = 327)		Placebo plus Paclitaxel (n = 329)	
			Toxizität alle Grade ^c (%)	Grad ≥3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥3 Toxizität (%)
^a einschließlich hypertensive Kardiomyopathie						
^b Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: anale Blutungen, blutige Diarrhö, Magenblutungen, gastrointestinale Blutungen, Bluterbrechen, Blutstuhl, Hämorrhoiden-Blutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, Teerstuhl, ösophageale Blutungen, rektale Blutungen und obere gastrointestinale Blutungen.						
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities						

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-I-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle zwei 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 vier Stunden bei 25°C gezeigt.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

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

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 mL.

Packung mit 2 Durchstechflaschen mit 10 mL.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 mL.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

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

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

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

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

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

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

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

- Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.
- Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.
- Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22 µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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 therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang IID: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

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:

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

EU-RMP

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) werden in der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 6.1, 2015) beschrieben und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Risiko	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Hypertonie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Infusions-bedingte Reaktionen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Proteinurie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Gastrointestinale Perforation	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Blutungs / Hämorrhagische Ereignisse	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Beeinträchtigte Wundheilung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Neutropenie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Fistelbildung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Leberversagen / Leberschaden	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Herzinsuffizienz	n. z.	nicht vorgeschlagen
Wichtige mögliche Risiken		
Reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	n. z.	nicht vorgeschlagen

Anämie	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Abdominale Schmerzen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Reproduktive und Entwicklungstoxizität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Venöse thromboembolische Ereignisse	n. z.	nicht vorgeschlagen
Fehlende Informationen		
Karzinogenität, Genotoxizität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
EU-RMP: EU-Risk-Management-Plan; FI: Fachinformation; n. z.: nicht zutreffend; PRES: Reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom		

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 therapeutisch bedeutsamem 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 Anwendung 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 therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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