

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3B

Monotherapie von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder 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.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM Klassifikation (7. Auflage), Magenkarzinom [45].....	21
Tabelle 3-2: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Magenkarzinom [45].....	22
Tabelle 3-3: TNM Klassifikation (7. Auflage), Tumore des Ösophagus und AEG [47].....	23
Tabelle 3-4: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Adenokarzinome des Ösophagus und AEG [47]	24
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Robert Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C16 [31]	34
Tabelle 3-6: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Definition der Kohorten.....	38
Tabelle 3-7: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Identifikation der Subkohorten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (2011)	41
Tabelle 3-8: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: erwachsene Patienten mit einem Magenkarzinom oder fortgeschrittenen Magenkarzinom, Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie in der GKV.....	42
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Inzidenz-Zahlen für Magenkarzinom	44
Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Angaben zum Anteil der Adenokarzinome beim Magenkarzinom.....	45
Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Angaben für Zweitlinien-Therapie für Magenkarzinom.....	47
Tabelle 3-12: Ermittlung der Obergrenze der für eine Ramucirumab-Behandlung in Frage kommenden Patienten	48
Tabelle 3-13: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2021 [132]	50
Tabelle 3-14: Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms in Deutschland bis 2021 [133]	51
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-22: Komedikation in der REGARD Studie.....	77
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-24: 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).....	81
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-26: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie.....	92
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD Studie zum Magenkarzinom	99
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tumore des gastroösophagealen Übergangs (Typ I-III nach Siewert)	17
Abbildung 2: Aufbau der Magenwand.....	18
Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEG	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASR	Altersstandardisierte Angaben
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AVP	Apothekenabgabepreis
BKK	Betriebskrankenkasse
BSC	Best Supportive Care
CF	Cisplatin / 5-Fluorouracil
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
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
ESTRO	Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil / Folinsäure
FOLFIRI	Irinotecan, Leucovorin und 5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
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
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	Infusions-bedingte Reaktionen
IU	International Unit
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
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
RKI	Robert Koch-Institut
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPZ	Thromboplastinzeit
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
VerfO	Verfahrensordnung
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 als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [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 SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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].

Grundlage für die Zulassung der Monotherapie mit Ramucirumab waren Ergebnisse der REGARD Zulassungsstudie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo mit BSC 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 RAINBOW [8] auch als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zugelassen. Die Angaben zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie erfolgt in den Modulen 3A und 4A.

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 als Monotherapie 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 [12].

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 die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie für die Indikation Magenkarzinom auf Grundlage der Zulassungsstudie gegenüber der Vergleichstherapie BSC als uneingeschränkt relevant erachtet wird. Für Patienten mit diesem seltenen Leiden besteht generell – insbesondere aber für solche Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind – 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]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms einschließlich der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach vorausgegangener Chemotherapie lautet für die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel entsprechend der Niederschrift [13]:

- Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (siehe hierzu Modul 3A und 4A).

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

- Best-Supportive-Care.

Patienten, für die eine Ramucirumab-Monotherapie laut Fachinformation in Frage kommt, sind Patienten, für die aus verschiedenen Gründen Paclitaxel nicht geeignet ist. Dieses können z. B. Patienten sein, die aufgrund vorliegender Kontraindikationen für Paclitaxel formal nicht

mehr in Frage kommen bzw. die aufgrund ihres Allgemeinzustands oder von Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie als nicht mehr geeignet erscheinen.

Für Patienten, die eine Ramucirumab-Monotherapie erhalten, erachtet Lilly daher BSC als die für diese Indikation zutreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, da zudem davon auszugehen ist, dass die in den deutschen und internationalen Leitlinien genannten, nicht zugelassenen Wirkstoffe (Taxane, Irinotecan) [14-15] aufgrund der eingeschränkten Verträglichkeit speziell für diese laut Indikation nicht Paclitaxel fähigen Patienten nicht geeignet sind.

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 [16].

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 (siehe Modul 3A und 4A).

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

- Best-Supportive-Care.

Lilly stimmt den Empfehlungen des G-BA für jene Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, zu und stellt den Nachweis des Zusatznutzens

von Ramucirumab in der Monotherapie gegenüber BSC dar, um die formalen Ansprüche des vom G-BA geforderten Dossiers zu erfüllen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation von Ramucirumab entnommen [1].

Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 dienen die Niederschriften der Beratungsgespräche (Vorgänge 2013-B-100 [16] und 2014-B-091 [13]), das erste Dossier zur frühen Nutzenbewertung, die Nutzenbewertung selbst und die Beschlussfassung zu Ramucirumab in der hier vorliegenden Indikation.

Der Zulassungsstatus von Ramucirumab bzw. Dokumente über die Zulassung wurden anhand entsprechender Quellen der EMA diskutiert. Des Weiteren sind Informationen über die in Abschnitt 3.1 diskutierten Wirkstoffe den entsprechenden Fachinformationen entnommen. 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].

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. 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.
8. 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.
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 Arzneimittel 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. 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.

15. 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/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-100. Ramucirumab. 23.1.2014.

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-Monotherapie sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, und damit Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (entsprechend der im Modul 3A beschriebenen Patientenpopulation), die jedoch für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. 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 Kardie 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 Tumore 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 sind damit Gegenstand der weiteren Darstellung (vgl. Abbildung 1).

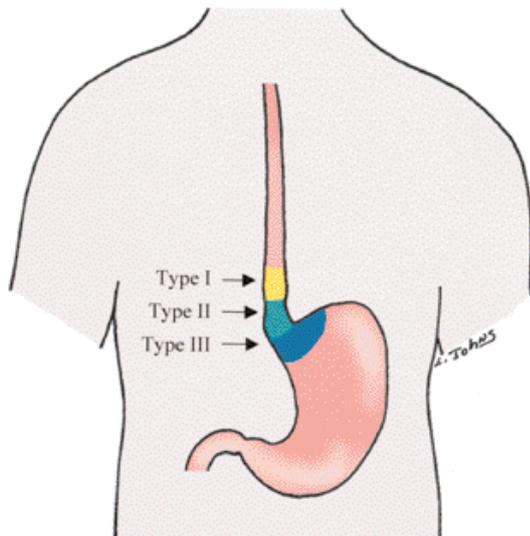


Abbildung 1: Tumore des gastroösophagealen Übergangs (Typ I-III nach Siewert)

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 [2,6-10].

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].

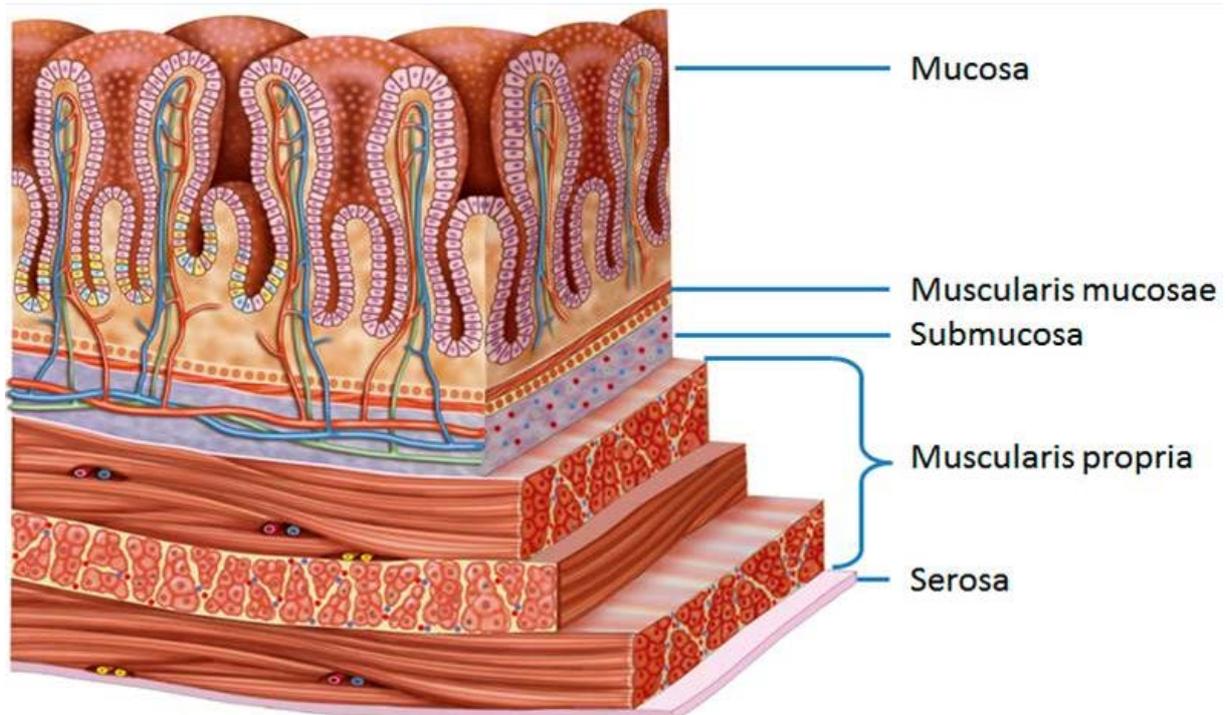


Abbildung 2: Aufbau der Magenwand

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 [36-38]. Die grundlegenden Mechanismen dieses Zusammenhangs sind derzeit noch unklar. Vermutete Mechanismen sind eine verminderte

Magensäureproduktion, eine Deregulation von Zytokinen bzw. Hormonen oder intestinale Mikrobiomveränderungen [36].

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 in folgender Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-1: 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 (viszerale 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 3-2: 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 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 3-3) [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 3-4) [41,47].

Tabelle 3-3: 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 3-4: 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: hochgradige 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% [50-51]. 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 [52-54]. Mit der Endoskopie kann die diagnostische Sensitivität bis zu 98% betragen [55]. 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 [1]. 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 [1]. Daher wird im Rahmen der ersten Diagnose eine zusätzliche endoskopische Ultraschalluntersuchung angewendet, um die Tumorgöße und die regionale Lymphknotenbeteiligung zu erfassen. Die endoskopische Ultraschalluntersuchung ist jedoch andererseits nicht zur Erfassung von Fernmetastasen geeignet [1]. 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 [56-57]. 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 es in einem frühen Stadium erkannt und behandelt wird [58].

Viele Länder in Ostasien mit hohen Inzidenzraten entwickelten entsprechende nationale Leitlinien zum Screening auf Magenkarzinome [59], 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 [59]. 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 [60].

Die geschätzten Inzidenzraten für das Magenkarzinom in Europa betragen für 2008 149.200 Fälle [61] und für 2012 139.595 Fälle [62]. Insgesamt zeigten sich sowohl eine Abnahme der Inzidenzraten und der Mortalität in der Europäischen Union (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 [60].

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 [60].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [61] und für 2012 107.313 Todesfälle [62].

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Ramucirumab (Cyramza[®]) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [63]. Es handelt sich also um die Therapie eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, entsprechend Stadium IV gemäß der Tabelle 3-2 und Tabelle 3-4 und / oder bei lokaler Inoperabilität T4 nach der Tabelle 3-1 und Tabelle 3-3. Für diese Patienten kann speziell Paclitaxel aus verschiedenen Gründen nicht geeignet sein. Zu nennen wären hier z. B. schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel oder auf einen der Bestandteile, Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $<1,5 \times 10^9/L$ oder für Blutplättchen $<100 \times 10^9/L$ oder Kontraindikation bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung [64]. Patienten mit starken Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie, Neuropathien oder schlechterem Allgemeinzustand sind tendenziell ebenfalls für eine entsprechende Kombinationstherapie ungeeignet. Weiterhin ist anzunehmen, dass die mit einem Taxan in der Erstlinien-Therapie vorbehandelten Patienten zum Teil nicht mit Paclitaxel in der Zweitlinie behandelt werden. Es wird daher davon ausgegangen, dass für Patienten, die für Paclitaxel nicht geeignet sind, grundsätzlich eine primär antineoplastische Therapie mit Paclitaxel nicht mehr angezeigt ist und dass die Patienten auch für die sonstigen in deutschen und internationalen Leitlinien genannten, nicht zugelassenen Wirkstoffe (Taxane, Irinotecan) nicht geeignet sind.

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 [65-66] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 die fünfhäufigste [60] Tumorart sowie die zweithäufigste [65-66] bzw. dritthäufigste [60] 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 [50,67]. Mehr als die Hälfte der Adenokarzinome des Magens werden in einem fortgeschrittenen Stadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert) diagnostiziert [21], in dem eine potentiell kurative Operation nicht mehr möglich ist [68]. 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 [69]. 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 [70].

Studien haben zudem gezeigt, dass die Kombination von Chirurgie mit einer perioperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie die 5-Jahres-Überlebensraten verbessert [71-72]. Dieser Therapieansatz wird häufig in den USA und Europa verfolgt [73]. Grundsätzlich kann für Patienten mit einem Magenkarzinom auch eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie in Betracht gezogen werden, diese wird jedoch hauptsächlich in asiatischen Ländern durchgeführt [71]. 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 [73]. 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 [69]. 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 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 [74]. 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:

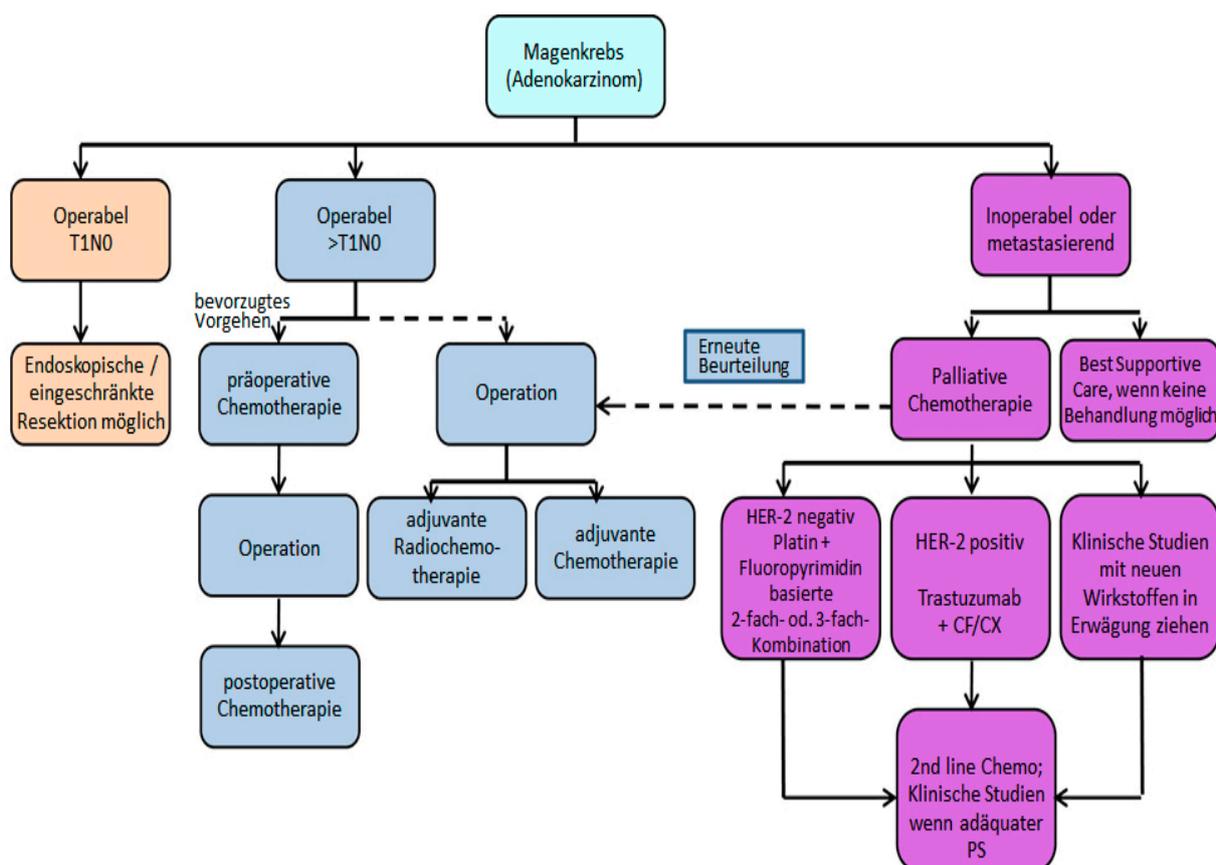


Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms

Quelle: [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 [75]. In westlichen Ländern wird häufiger eine Dreifachkombination mit einem Taxan, Platin und Fluoropyrimidin in der Erstlinien-Therapie verwendet [22,69].

Häufig verwendete Chemotherapie-Schemata sind Dreifachkombinationen mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (5-Fluorouracil) (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 [22]. Therapien mit Dreifachkombinationen zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Zweifachkombinations-Chemotherapien [51]. 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 [69]. Für diese beiden Therapiesituationen existieren derzeit – bis auf Ramucirumab bzw. die Kombination mit Paclitaxel – keine Standards und kein explizit für diese Therapielinie zugelassenes Medikament [76]. 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 [77]. Auch für Docetaxel konnte in einer offenen multizentrischen Phase-III-Studie (COUGAR02) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC in kaukasischen Patienten gezeigt werden [78]. In japanischen bzw. asiatischen Studien mit geringer Patientenzahl wurden Zweitlinien-Therapien in der Regel auf Irinotecan- oder Taxan-Basis untersucht [46,51,79-81]. 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 [75]. In der ESMO-Leitlinie 2014 wird zudem eine Ramucirumab-Monotherapie basierend auf der REGARD Studie für die Zweitlinien-Therapie mit einer IB-Empfehlung aufgeführt. Patienten, für die keine primäre antineoplastische Therapie angezeigt ist, besteht die Möglichkeit einer palliativen Behandlung mit BSC [43].

In asiatischen Ländern erhalten etwa 50-75% der Patienten eine Zweitlinien-Therapie, während in westlichen Ländern der Anteil deutlich geringer ist [69,82-84]. 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 [85]. 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 [69].

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 [86], Lapatinib [87], Everolimus [88] und Bevacizumab [89] 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 [86].

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 [66].

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 den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor 2(VEGFR-2) und als erste spezifisch für diese Therapielinie, zugelassene Behandlungsoption einen deutlichen Therapiefortschritt für diese Patienten dar. Das bedeutet, das erstmalig eine über BSC hinausgehende therapeutische Option für Patienten besteht, die einen Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie erlitten und für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind und für die auch generell eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist.

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 [90-91] wurden mit Hilfe einer Suche (siehe Abschnitt 3.2.6) identifiziert. Zudem wurden Berichte aus dem WHO-GLOBOCAN-Projekt [60], der Krebshäufigkeit in fünf Kontinenten (CI5-Projekt) [92-93], ein retrospektiver europäischer Datenbank-Review von Krebsregistern [94] und sieben internationale, länderspezifische Register [95-101] bei einer Handsuche gefunden.

Eine der beiden in der Suche identifizierten Publikationen war eine bevölkerungsbasierte Registerstudie [90], die andere eine Studie zur Inzidenz eines regionalen Registers [91].

Das GLOBOCAN-Projekt liefert länderspezifische Schätzungen der Epidemiologie verschiedener Krebsarten in 184 Ländern [60]. Die Schätzungen basieren auf Daten, die in länderspezifischen nationalen und regionalen Krebsregistern erhoben wurden [60]. Die Datenqualität zwischen den einzelnen Ländern weist deutliche Unterschiede auf, mit einer höheren Qualität in entwickelten Ländern als in Entwicklungsländern [60]. Das CI5-Projekt bietet Informationen über nationale und regionale registerspezifische Krebs-Inzidenzraten mit Daten zu Geschlecht, Alter und Krebsart für Länder in fünf Kontinenten [102]. Zusätzlich liefert das CI5-Projekt Informationen zur Validität und Vollständigkeit der Daten [102].

Multinationale Daten

Multinationale Inzidenzraten zum Magenkarzinom wurden aus GLOBOCAN- [60] und CI5-Daten entnommen [102]. 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 [60] wie auch Schätzungen zur Mortalität. Inzidenzraten für Europa wurden der EUCAN-Homepage der International Agency for Research and Cancer (IARC) [62] und der Publikation Ferlay et al. 2010 entnommen [61].

Inzidenz

Im Jahr 2012 wurden nach GLOBOCAN-Daten mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert [60]. 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.

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 Magenkarzinome [103].

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 [36].

Die geschätzte Inzidenz für das Magenkarzinom in Europa beträgt für 2008 149.200 Fälle [61] und für 2012 139.595 Fälle [62]. 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 [60].

In den letzten Jahrzehnten ist die Magenkarzinom-Sterblichkeit in Ländern mit hoher Inzidenz wie Japan und Südkorea dramatisch gesunken, während der Rückgang in Ländern mit niedriger Inzidenz (z. B. Australien, Kanada, USA) geringer ausgefallen ist [60].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [61] und für 2012 107.313 Todesfälle [62].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensdaten für Europa zwischen 2000 und 2007 werden mit 25,1%, für Deutschland mit 31,3% geschätzt [94], während für Deutschland für den Zeitraum 2002-2006 auch altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überlebensraten von 31,8% angegeben werden [104].

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 [2,6-7]. 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-Institut (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 3-5), die für 2012 auf 15.640 Fälle

(9.180 Männer, 6.460 Frauen, vgl. Tabelle 3-5) 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 [62]. 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 [105].

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 [106].

Tabelle 3-5: 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 je 100.000 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 Erkrankungsdaten zeigen dabei ein West-Ost-Gefälle in Europa und innerhalb Deutschlands. Die Erkrankungsdaten 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 [107].

Dabei wurde nach Durchsicht eine Publikation von Zittel aus dem Jahr 2002 [108] 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 [108].

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 [85]. 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 [109]. Für europäische

Patienten wird in der AVAGAST Studie ein Anteil von 31% [89], für zwei Studien mit deutschen bzw. Schweizer Patienten 39% [110] bzw. 51,8% [111] benannt.

Eine Suche nach relevanten Quellen für den deutschen Versorgungskontext zur Häufigkeit einer durchgeführten Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom wurde ebenfalls im Zuge des bereits beim G-BA eingereichten Orphan-Dossiers für Ramucirumab durchgeführt [107].

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 [89] 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% [112]. 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 [113]. 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% [114]. Eine Publikation im *Swiss medical weekly* beschreibt – unabhängig von einer nicht genau berichteten Patientenpopulation – einen deutlich schwankenden Anteil zwischen 14% und 75% [115], eine retrospektive Analyse von Monti et al. 2013 basierend auf 270 italienischen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom führt einen Anteil von 45,8% an [116]. 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 [117].

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) [118-119]

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, [120]) 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 [118-119], wobei auf Grund 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 3-6). 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 3-6: 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 [118,121].

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 [62]. Gleiches gilt für die Inzidenz-Daten des GEKID für das Jahr 2011 mit 16.795 Fällen [106]. 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 3-8).

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 Jahre für Männer und 75 Jahre 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- und / 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.

60,0% 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 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: 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 3-8) [118].

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 [118-119].

Tabelle 3-8: 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 Chemotherapie 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	1.398	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 3.2.2 dargelegten medianen Überlebenszeiten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium von weniger als

bzw. etwa einem Jahr [50,67] 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 [122-123].

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.

Aus der Subkohorte 2b („inzidente“ Patienten) ergibt sich daher, dass **902 Patienten der GKV** (21,9% von 4.119 Patienten, Tabelle 3-8) 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 [63] eine Vortherapie 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 [124].

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 [119] 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%.

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 [62], GEKID [106]). Die Inzidenz-Zahlen mit dazugehörigen Quellen sind in Tabelle 3-9 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) [31,62,106].

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Inzidenz-Zahlen für Magenkarzinom

Quelle	Inzidenz	Jahr	Land / Region
RKI [31]	16.440 Magenkarzinom-Neuerkrankungen	2011	Deutschland
GEKID [106]	15.959 Fälle	2012	Deutschland
BKK Studie [118-119]	20.453 Patienten (GKV)	2011	Deutschland
RKI [31]	15.640 Magenkarzinom-Neuerkrankungen	2012	Deutschland
IARC [62]	16.015 Neuerkrankungen	2012	Deutschland
BKK: Betriebskrankenkasse; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; 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 [50-51]. 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 [51] 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 [2,6-7]. 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].

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

Tabelle 3-10: 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 [2]	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 [125]. 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?
- Wie viel % 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 [125].

Die bei europäischen Ärzten durch KANTAR-HEALTH erhobenen Daten zum Magenkarzinom bei gesetzlich wie privat versicherten Patienten liefern Informationen zum Anteil der fortgeschrittenen Tumorstadien [126]. 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 [126].

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 [127] und ca. 36% bei ONKOTRAKT [128] 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) [127] bzw. 174 Patienten (74 mit Erstlinien-, 27 mit Zweitlinien-Therapie) [128], 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 [120].

Die Anteile der Magenkarzinom-Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie sowie die dazugehörigen Quellen sind in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Angaben für Zweitlinien-Therapie für Magenkarzinom

Quelle	Anteil an Patienten mit Zweitlinien-Chemotherapie	Jahr (Erhebungszeitraum)	Land / Region
BKK Studie [118-119]	21,9% der Patienten erhielten eine weitere Chemotherapie nach einer Erstlinien-Therapie	2011	Deutschland
DEMAND Studie [125]	63% Zweitlinien-Therapie	2014	Deutschland
GERMANONCOLOGY [127]	28% Zweitlinien-Therapie	2013 (2008-2013)	Deutschland
ONKOTRAKT [128]	36% Zweitlinien-Therapie	2013 (Q2 und Q3 2013)	Deutschland
KANTAR-HEALTH [126]	44,1% (HER2-negative Patienten) 45,2% (HER2-positive Patienten)	2014	Westeuropa
Chart-Review [120]	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 [124]. Diese aktuelle Zahl des GKV-Spitzenverbandes vom Dezember 2015 wird anstelle der GKV „Kennzahlen und Faustformeln“ von Juni 2015 (70,290 Millionen Personen) herangezogen [129]. Die zuvor bestimmte Patientenzahl wird abschließend auf den Anteil der GKV-Versicherten (87,01%) umgerechnet [124].

Berechnung der Patientenzahlen

Wie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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: 95% [6]	14.858 Patienten
Metastasierte / rezidierte Patienten: 80-90% (Ansatz berechnet mit 90%) [50-51]	13.372 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie: 85% [125]	11.366 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie, die eine Zweitlinie erhalten: 48,02% [120]	5.458 Patienten
Patientenzahl für die Zweitlinie	5.458 Patienten
GKV-Versicherte Patienten in der Zweitlinie: 87,01% [124]	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 3-12 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 Zweitlinientherapie erhalten. Jährlich sind dies 4.749 Patienten. Auch eine Berechnung unter Zugrundelegung anderer Quellen, die aufgrund methodischer Überlegungen oder größerer Unsicherheit wie oben beschreiben 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 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 [130]. 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 [63] 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 [120], 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 Marktforschungsuntersuchungen – 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 [131].

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 3-13 beschrieben wird [132].

Tabelle 3-13: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2021 [132]

	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 [133]. Das Ergebnis des Modells ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Inzidenzentwicklung des Magenkarzinoms in Deutschland bis 2021 [133]

	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 3-15 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 3-15: 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 Monotherapie	1.037-5.458	902-4.749
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [63].

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 [124]. 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.

Eine Zulassung für die Ramucirumab-Monotherapie besteht jedoch nur für solche Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [63]. Die zuvor genannten, aufgrund BKK Studie und Tabelle 3-12 berechneten Patientenzahlen reduzieren sich somit deutlich um eine weitere, zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder aus Marktforschung noch Literatur zuverlässig zu bestimmende Anzahl, die gemäß dem Ramucirumab Zulassungsstatus lediglich mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollte. Diese weitere Reduktion der Patientenzahl ergibt sich aus folgenden Faktoren:

Aufgrund des in der RAINBOW Studie [134] gezeigten besseren Gesamtüberlebens wird die Kombinationstherapie von Ramucirumab+Paclitaxel für viele Patienten der bevorzugte Therapieansatz sein. Zu beachten sind jedoch 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 $<1,5 \times 10^9/L$ oder für Blutplättchen $<100 \times 10^9/L$ oder mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert [64]. Patienten mit starken Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie, Neuropathien oder schlechterem Allgemeinzustand sind tendenziell ebenfalls für eine entsprechende Kombinationstherapie ungeeignet. Weiterhin ist anzunehmen, dass die mit einem Taxan in der Erstlinien-Therapie vorbehandelten Patienten zu einem größeren Teil nicht mit Paclitaxel in der Zweitlinie behandelt werden. Nach Schätzungen deutscher Experten im Bereich des Magenkarzinoms, welche in Advisory Boards hierzu befragt wurden, könnten somit möglicherweise etwa ein Drittel der zuvor berechneten Patientenzahlen (d. h. zwischen 300 und 1.600) für eine Monotherapie gemäß der

Cyramza®-Fachinformation in Frage kommen. Die tatsächlichen Zahlen sind jedoch nicht bestimmbar.

Unabhängig davon könnten jedoch auch Patientengruppen, die in der Vergangenheit aufgrund ihres Allgemeinzustands nicht als „chemotherapiefähig“ einzustufen waren, die eine weitere (Chemo-) Therapie ablehnten oder denen keine weitere systemische Therapie angeboten wurde, in Zukunft zusätzlich mit einer relativ verträglichen und wirksamen Therapieoption behandelt werden. Auch dieser Anteil ist aufgrund der aktuell vorliegenden Daten nicht zuverlässig genug beurteilbar. Die Prozentzahl dieser in Zukunft ggf. zusätzlich mit Ramucirumab behandelten Patienten aus der Gruppe der bisher nicht mit einer Zweitlinien-Therapie behandelten Patienten wurde durch die oben schon erwähnten deutschen Experten mit ca. 10-20% aller Erstlinien-Therapierten geschätzt.

Daher werden für die folgenden Kostenberechnungen weiterhin die auf einem konservativen Ansatz beruhenden Patientenzahlen von maximal (minimal) 4.749 (902) Patienten auch für die Monotherapie mit Ramucirumab zugrunde gelegt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	Beträchtlich	902-4.749
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen, wenn eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet ist. Grundlage waren die Ergebnisse der REGARD Zulassungsstudie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo mit BSC beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [66]. Die Patientenpopulation der REGARD Studie setzte sich grundsätzlich aus der oben genannten Zielpopulation zusammen, weshalb die Gesamtergebnisse als übertragbar angesehen werden können. Allerdings wäre die anhand der epidemiologischen Zahlen berechnete Zielpopulation gemäß Fachinformation um den Anteil der Patienten zu reduzieren, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel geeignet sind.

Wie in Modul 4B ausführlich beschrieben, konnte für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe sowohl für den primären Studienendpunkt Gesamtüberleben als auch für den sekundären Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber BSC belegt werden. Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4 konnte für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) und für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein Zusatznutzen für die Ramucirumab-Gruppe gezeigt werden.

Die Patienten der in der Fachinformation [63] definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die 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 4B dargelegt) daher 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 [62] und GEKID [106] herangezogen.

In Abschnitt 3.2.3 erwähnten Suchen wurden im Zuge des am 01. Februar 2015 beim G-BA eingereichten Orphan-Dossiers für Ramucirumab durchgeführt und sind in dem entsprechenden Modul 3B (Abschnitt 3.2.6) dokumentiert [107]. 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 Beobachtungstudie (BKK) herangezogen. Zur Ermittlung einer möglichen Patienten-Obergrenze sollte der zuvor beschriebene deutsche Chart-Review [120] 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, insbesondere die zur Einschränkung der nicht für eine Kombination mit Paclitaxel geeigneten Patienten, 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. Gallo A, Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers. World JGastroenterol. 2006;12:3237-3242.

2. 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>.
3. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. BrJSurg. 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. AnnSurg. 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 PatholMicrobiolScand. 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/032-0091_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. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*. 1996;110(2):614-621.
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. *JNatlCancer Inst*. 2010;102(17):1344-1353.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
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. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *CochraneDatabaseSystRev.* 2010(3):CD004064.
52. Retana A, Silverstein T, Wassef W. An update in endoscopic management of gastric cancer. *CurrOpinGastroenterol.* 2011;27(6):576-582.
53. Lee JH, Kim KM, Cheong JH, Noh SH. Current management and future strategies of gastric cancer. *Yonsei MedJ.* 2012;53(2):248-257.
54. Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. *CurrOpinGastroenterol.* 2012;28(6):629-635.

55. 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.
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. *GastricCancer*. 2012;15 Suppl 1:S38-S47.
57. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *GastricCancer*. 2003;6(4):225-229.
58. Tan YK, Fielding JW. Early diagnosis of early gastric cancer. *EurJGastroenterolHepatol*. 2006;18(8):821-829.
59. 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.
60. 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.
61. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *EurJCancer*. 2010;46(4):765-781.
62. 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>.
63. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
64. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
65. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer JClin*. 2011;61(2):69-90.
66. 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.
67. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *JClinOncol*. 2009;27(5):812-826.
68. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333(1):32-41.
69. Kanagavel D, Tjulandin SA. Second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2012;4:33-45.
70. Vashist YK, Duprée A, Mönig SP. Chirurgische Therapie von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. *Onkologe*. 2013;19(5):380-388.
71. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van dV, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *NEnglJMed*. 2006;355(1):11-20.
72. 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.
73. Stein, Schmoll HJ. Update on the treatment of metastatic gastric cancer. *Cancer and Chemotherapy Reviews*. 2010;5.

74. Yeo W. Systemic therapy for advanced gastric cancer. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists*. 2010;13:25-28.
75. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *GastricCancer*. 2011;14(2):113-123.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Ohtsu A, Fuse, Yoshino. Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *GastricCancer*. 2009;12:60-66.
80. 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.
81. 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.
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. 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.
84. 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.
85. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. *Onkologie*. 2013;84(5):389-394.
86. 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.
87. 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.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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 Finistere (France) between 1984 and 2003. *EurJGastroenterolHepatol.* 2010;22(12):1412-1419.
92. 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.
93. 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.
94. 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 EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
95. 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>.
96. 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.
97. 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>.
98. 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.
99. 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>.
100. The Netherlands Cancer Registry. Dutch Cancer Figures 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
101. 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.

102. International Agency for Research on Cancer. THE CI5 I-IX PROJECT. International Agency for Research on Cancer - WHO. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
103. 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.
104. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck 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.
105. Lilly Deutschland GmbH. Incidence of gastric cancer in German federal states and extrapolation to the overall German population. 2014.
106. 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/>.
107. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35A SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Modul 3B. 2015.
108. Zittel TT. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms. *MedWelt.* 2002;53:243-249.
109. 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 gastroesophagealcarcinoma: a meta-analysis and meta-regression. *Gastric Cancer.* 2012;15(3):265-280.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. Lilly Deutschland GmbH. GKV-Extrapolation, altersadjustiert. 19.11.2013.

122. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Regorafenib (Stivarga®). Modul 3A. 2013.

123. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. *Am J Epidemiol*. 1980;112(5):707-723.

124. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Dezember 2015; Quelle: Amtliche Statistik KM 1 Dezember 2014, Statistisches Bundesamt, Zahlenbericht der PKV 2014. 2015.

125. Resch T. Ramucirumab. Gastric cancer demand in the EU M5. Lilly Deutschland GmbH, März 2014.

126. Kantar Health. Treatment Architecture: Western europe gastric cancer. CancerMPact Western Europe, 2014. 2014.

127. GERMANONCOLOGY. Ergebnisse der Datenauswertung beim Magenkarzinom. Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology. September 2013.

128. ONKOTRAKT AG. DATEN. WISSEN. MANAGEMENT. Präsentation für Lilly Deutschland GmbH, Berlin. Stand: 15.11.2013. 2013.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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>.

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

134. 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 3-17 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene 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.	in Zyklen ³	median²: 4 Zyklen = 4 Infusionen (im Median) ⁴ standardisiert auf 1 Jahr²: 26 Zyklen = 26 Infusionen	Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene 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.	kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich	kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich	kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich maximal 365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>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.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.</p> <p>³ Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].</p> <p>⁴ Mediane Anzahl der Infusionen in der REGARD Studie [1].</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in der Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten. 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].

Die Behandlungsdauer mit Ramucirumab in der REGARD Studie betrug im Median acht Wochen (Mittelwert 12,7±11,7 Wochen, Bereich 2-72 Wochen) mit einer medianen Anzahl von vier Behandlungszyklen à zwei Wochen (Mittelwert 6,1±5,6 Zyklen, Bereich 1-34 Zyklen) [2].

Gemäß den Angaben der Fachinformation erhielten die Patienten in der Zulassungsstudie median vier Zyklen (Bereich 1-34 Zyklen) Ramucirumab und drei Zyklen (Bereich 1-30 Zyklen) mit Placebo-Infusionen [1], wobei die längere Behandlungsdauer bei verlängertem progressionsfreiem Überleben in der Ramucirumab-Gruppe auf eine bessere Wirksamkeit zurückgeführt werden kann. Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis vs. laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 99,6%, was anzeigt, dass praktisch keine Dosisreduktionen erforderlich wurden. 11% der mit Ramucirumab behandelten Patienten sowie 6% unter Placebo beendeten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse [1].

Von IQWiG und G-BA wird rechnerisch eine Dauer von einem Jahr angenommen, wenn in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer kürzer ist. Gemäß der Ramucirumab-Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung bis zur Tumorprogression oder bis zu einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen [1]. Es gibt damit formal keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Rein formell sollte für Ramucirumab also eine Berechnung für ein Jahr vorgenommen werden. Die Zugrundelegung von 26 Therapiezyklen für Ramucirumab zur Berechnung der Jahrestherapiekosten ist jedoch weder realistisch noch begründet und basiert auf der Annahme eines „fiktiven Patienten“, der Ramucirumab kontinuierlich über ein Jahr erhält.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen medianer Therapiedauer (vier Zyklen) und fiktiver Dauer von einem Jahr (26 Zyklen), wird für Ramucirumab grundsätzlich die mediane Therapiedauer als relevant erachtet. Aus Gründen der Vollständigkeit werden hier (Tabelle 3-17) und im Folgenden neben den auf die mediane Therapiedauer bezogenen Angaben zum Behandlungsmodus ebenfalls die Angaben zu einer „fiktiven“ Therapiedauer von einem Jahr dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA benannte ZVT für die vorliegende Indikation ist BSC [3]. Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, ist die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Therapien die im Rahmen von BSC angewendet werden, schwierig. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden daher im Folgenden detaillierte Angaben ausschließlich zu Ramucirumab gemacht. Ein weiterer Grund, BSC nicht im Detail abzubilden begründet sich darin, dass die zusätzliche Gabe von BSC in der relevanten REGARD Studie nach Ermessen des Prüfarztes in beiden Studienarmen gleichermaßen gegeben war, d. h. alle Patienten erhielten eine individuelle, optimale BSC, die u. a. folgende Konzepte beinhaltet: Antiemetika, Schmerzmittel (Opiate und Nicht-Opiate), Medikamente zur Förderung des Appetits, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF), Erythrozyten-Wachstumsfaktoren, Laxantien. Diese Art der Anwendung wird sich auch in der Praxis widerspiegeln. Weiterhin findet sich in Bezug auf die Nutzung der supportiven Therapie kein Unterschied zwischen beiden Armen der REGARD Studie [2], so dass zur Berechnung der Kosten zulasten der GKV die supportive Therapie nicht im Detail betrachtet und für die kontinuierliche, patientenindividuelle Versorgung mit BSC eine maximale Therapiedauer von 365 Tagen angenommen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	in Zyklen, Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus ³	median²: 4 Infusionen ⁴ (1 Tag x 4 Zyklen) = 4 Behandlungstage standardisiert auf 1 Jahr²: 26 Infusionen (1 Tag x 26 Zyklen) = 26 Behandlungstage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	Kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich	kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich maximal 365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>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.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.</p> <p>³ Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].</p> <p>⁴ Mediane Anzahl der Infusionen in der REGARD Studie [1]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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)	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 Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach voraus-gegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinations-therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	median²: 4 standardisiert auf 1 Jahr²: 26	553 mg (69,1 kg mittleres Gewicht aller europäischen Patienten in der REGARD Zulassungsstudie, Dosis: 8 mg/kg Körpergewicht / Zyklus)	median²: 2.212 mg (4 Zyklen à 8 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 69,1 kg) standardisiert auf 1 Jahr²: 14.378 mg (26 Zyklen à 8 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 69,1 kg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach voraus-gegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinations-therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	kontinuierlich, patientenindividuell, unterschiedlich maximal 365 Tage	patientenindividuell unterschiedlich	

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der eingesetzten Dosis der Monotherapie mit Ramucirumab und der medianen Anzahl der Behandlungen in der REGARD Zulassungsstudie [4] (siehe Tabelle 3-17: 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 Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD nicht geeignet. Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauchs und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit vom Körpergewicht mittels milligrammgenauer Berechnung ermittelt. Im weiteren Verlauf der Berechnung wird die durchschnittliche Dosierung des betroffenen Personenkreises berechnet mit dem mittleren Gewicht der europäischen Patienten (n=156) der REGARD Studie [2] angegeben. Dieses mittlere Gewicht beträgt 69,1 kg und wird für die Berechnung übernommen [5].

Zur Berechnung des Verbrauches wird das mittlere Gewicht der Patienten aus der REGARD Zulassungsstudie anstatt der formalen Dosierungen, basierend auf den höheren durchschnittlichen Körpermaßen des Mikrozensus 2013 [6] 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.

Damit würden pro Zyklus im Schnitt 553 mg eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung der medianen Zyklenzahl errechnet sich der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten mittels milligrammgenaue Berechnung folglich mit 2.212 mg Ramucirumab. Für ein Jahr berechnet ergibt sich ein fiktiver Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.378 mg.

Obwohl das IQWiG die Vernachlässigung des Verwurfes in verschiedenen Stellungnahmen zu Nutzendossiers kritisiert, ist aus Sicht von Lilly der theoretisch mögliche Verwurf von Ramucirumab – 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, [7]). Daher wird in diesem Dossier der Verwurf nicht berücksichtigt und es erfolgt eine milligrammgenaue Berechnung des Verbrauchs.

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-19 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 3-20 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 3-20: 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	3143,93 €	3143,93 € - 7% Herstellerrabatt vom HAP (176,28 €) - Apothekenrabatt (1,77 €) = 2965,88 € = 5,93 €pro mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
DFL: Durchstechflasche; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabgabepreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Ramucirumab wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis (AVP) entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB V) und der AMPreisV [8] 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 [9]. Dieses ergibt gemäß der Lauer-Taxe (Stand 01. Februar 2016) einen für die GKV relevanten Preis von 2965,88 € für die 500 mg Durchstechflasche Cyramza® [10]. Der daraus folgende Preis von 5,93 € pro mg Ramucirumab für die 500 mg Durchstechflasche werden für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

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 3-21 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 3-21: 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 Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101) [11]	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [11]	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [11]	1	median²: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26

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

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
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [11]	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper) [7]	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Urinteststreifen (Proteinurie) 100 Stück	1	median: 4 standardisiert auf 1 Jahr: 26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	patientenindividuell unterschiedlich		

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
BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung				
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.				
² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab und das mediane Gesamtüberleben für BSC, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 Cyramza[®] Fachinformation ermittelt. Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden [1]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

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 Ziffern für ein Blutbild, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ) wurden ebenso wie Urinteststreifen daher grundsätzlich mitberücksichtigt.

Wie zuvor bereits beschrieben, werden die bei beiden Therapien gleichermaßen auftretenden Kosten für BSC nicht im Detail dargestellt. Diese sind mit Ausnahme einer Behandlung mit Antihypertonika, sofern ein behandlungsbedürftiger Anstieg des Blutdrucks auftritt, nicht in der Fachinformation von Ramucirumab aufgeführt. Auch bezüglich des Anteiles jeglicher Prämedikation in der Zulassungsstudie gab es zwischen den beiden Therapiearmen mit 77,5% vs. 80% keinen relevanten Unterschied wie auch hinsichtlich der einzelnen Präparateklassen der Glukokortikoide, der H1- und H2-Antihistaminika, 5HT3 (Hydroxytryptamin)-Antagonisten und Paracetamol [2]. Daher werden auch diese hier nicht gesondert aufgeführt.

Die als Komedikation eingesetzten Präparate werden im Studienbericht der REGARD Studie wie folgt beschrieben und sind mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Studienarmen verwendet worden (Tabelle 3-22) [2].

Tabelle 3-22: Komedikation in der REGARD Studie

	Ramucirumab-Arm	Placebo-Arm
	N = 236	N = 115
	n (%)	n (%)
jede Medikation	203 (86,0)	101 (87,8)
Analgetika	149 (63,1)	81 (70,4)
NSAID	41 (17,4)	13 (11,3)
Opioide	104 (44,1)	61 (53,0)
Andere Analgetika	93 (39,4)	54 (47,0)
Antiemetika	49 (20,8)	30 (26,1)
Serotonin (5HT3) Antagonisten	46 (19,5)	29 (25,2)
Andere Antiemetika, einschl. NK1 Antagonisten	10 (4,2)	8 (7,0)
G-CSF / GM-CSF	2 (0,8)	1 (0,9)
Antibiotika	56 (23,7)	31 (27,0)
Antihypertensiva	101 (42,8)	46 (40,0)
Diuretika	49 (20,8)	21 (18,3)
Kalium-sparende Diuretika	22 (9,3)	13 (11,3)
Periphere Vasodilatoren	1 (0,4)	1 (0,9)
Beta-Blocker	28 (11,9)	13 (11,3)
Calcium-Antagonisten	39 (16,5)	13 (11,3)
Renin-Angiotensin Blocker	52 (22,0)	14 (12,2)
Andere Antihypertensiva	2 (0,8)	1 (0,9)
Virustatika	1 (0,4)	0
Antimykotika	6 (2,5)	4 (3,5)
Antikoagulantien / Antithrombotika	48 (20,3)	33 (28,7)
Vitamin K Antagonisten	6 (2,5)	1 (0,9)
Heparin (einschl. niedermolek.)	34 (14,4)	28 (24,3)
Thrombozytenaggregationshemmer	10 (4,2)	4 (3,5)
Appetit Stimulantien	14 (5,9)	10 (8,7)
Erythropoetische Präparate	5 (2,1)	1 (0,9)
Transfusionen	27 (11,4)	10 (8,7)
G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; NK1: Neurokinin-1; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum (nonsteroidal anti-inflammatory drug)		

Zusätzlich ist für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [7].

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-21 der „fiktive“ Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mediane Therapiedauer¹	
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101) [11]	16,38 € x 4 Zyklen = 65,52 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [11]	0,60 € x 4 Zyklen = 2,40 €
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [11]	0,60 € x 4 Zyklen = 2,40 €
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [11]	1,10 € x 4 Zyklen = 4,40 €
Urinteststreifen (Proteinurie), (100 Stück-Packung = 9,00 €)	0,09 € x 4 Zyklen = 0,36 €
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper) [7]	71,00 € x 4 Zyklen = 284 €
Fiktive 1-Jahres-Therapiedauer¹	
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101) [11]	16,38 € x 26 Zyklen = 425,88 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [11]	0,60 € x 26 Zyklen = 15,60 €
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [11]	0,60 € x 26 Zyklen = 15,60 €
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [11]	1,10 € x 26 Zyklen = 28,60 €
Urinteststreifen (Proteinurie), (100 Stück-Packung = 9,00 €)	0,09 € x 26 Zyklen = 2,34 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper) [7]	71,00 €x 26 Zyklen = 1.846,00 €
<p>BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>¹ Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende Leistungen sollten jedoch unabhängig von einer Ramucirumab-Behandlung auch in der BSC-Gruppe 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 Tumortherapie: dieser ist nur einmal pro Behandlungsfall abrechenbar und damit bereits für die Erstlinien-Therapie erfolgt.

Die Therapie mit Ramucirumab erfolgte in der REGARD Zulassungsstudie im Median über vier Zyklen [4]. Die praxisklinische Betreuung (EBM 01512) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde nicht zugrunde gelegt, so dass ausschließlich die Infusionstherapie (EBM 02101) für jede Infusion in Höhe von 16,38 € berechnet wird. Die Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen für 4 Zyklen: 4 x 16,38 € = 65,52 € für die gesamte Behandlungsdauer.

Des Weiteren sollten entsprechend der Fachinformation Blutwerte und Gerinnungsparameter bei bestimmten Patientengruppen überwacht werden [1]. Die entsprechenden EBM Ziffern für ein Blutbild, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ) wurden daher in Tabelle 3-23 aufgeführt. Für die mediane Therapiedauer fallen diesbezüglich die folgenden Kosten an:

- Vollständiger Blutstatus (EBM 32122): 1,10 €x 4 Zyklen = 4,40 €
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112): 0,60 €x 4 Zyklen = 2,40 €

- Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113): 0,60 €x 4 Zyklen = 2,40 €

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 [10]. Die Kosten für einen Teststreifen belaufen sich auf 9 Cent. Auf die mediane Therapiedauer mit Ramucirumab umgerechnet ergeben sich hiermit Kosten von 0,36 € pro Patient für 4 Zyklen.

Zusätzlich fällt pro Einheit für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € an [7]. Für die mediane Therapiedauer fallen daher 71,00 €x 4 Zyklen = 284 € an.

Kosten gemäß SAPV (spezialisierte ambulante Palliativversorgung)-Vereinbarung sind auch oder sogar bevorzugt für eine alleinige Therapie mit BSC zu erbringen. Dennoch werden diese Kosten hier nicht in die Berechnung einbezogen, da Patienten in beiden Studienarmen für eine Behandlung im Rahmen der SAPV qualifizieren [12].

Für die mediane Therapiedauer von 4 Zyklen ergeben sich insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patienten in Höhe von 359,08 €

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. Für Ramucirumab entspricht dies 26 Zyklen pro Jahr. Daraus ergeben sich auf ein Jahr gerechnet insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patienten in Höhe von 2.334,02 €

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-24: 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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene 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	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen	median²: 65,52 € standardisiert auf 1 Jahr²: 425,88 €	
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	median²: 2,40 € standardisiert auf 1 Jahr²: 15,60 €	
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	median²: 2,40 € standardisiert auf 1 Jahr²: 15,60 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median²: 4,40 € standardisiert auf 1 Jahr²: 28,60 €	
		Urinteststreifen	median²: 0,36 € standardisiert auf 1 Jahr²: 2,34 €	
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	median²: 284 € standardisiert auf 1 Jahr²: 1.846,00 €	

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Gesamt	median²: 359,08 € standardisiert auf 1 Jahr²: 2334,02 €	median²: Patienten-Untergrenze: 359,08 €x 902 Patienten = 323.890,16 € Patienten-Obergrenze: 359,08 €x 4.749 Patienten = 1.705.270,92 € standardisiert auf 1 Jahr²: Patienten-Untergrenze: 2334,02 €x 902 Patienten = 2.105.286,04 € Patienten-Obergrenze: 2334,02 €x 4.749 Patienten = 11.084.260,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene 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	patientenindividuell unterschiedlich		

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab ; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung				
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.				
² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.				

Die ermittelten Jahreskosten beziehen sich auf die in der REGARD Zulassungsstudie beobachtete mediane Anzahl von vier Zyklen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [4]. Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-24 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.

Insgesamt errechnen sich für zusätzliche GKV-Leistungen anhand dieser Unter- bzw. Obergrenze Kosten zwischen 323.890,16 € und 1.705.270,92 € für die Ramucirumab-Monotherapie für die mediane Therapiedauer. Formal auf ein fiktives Jahr standardisiert ergeben sich für die Ramucirumab-Monotherapie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen zwischen 2.105.286,04 € und 11.084.260,98 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	median²: 553 mg: 553 mg x 5,93 €/mg = 3.279,29 € x 4 Infusionen = 13.117,16 € standardisiert auf 1 Jahr²: 553 mg: 553 mg x 5,93 €/mg = 3.279,29 € x 26 Infusionen = 85.261,54 €	median²: Patienten- Untergrenze: 13.117,16 €x 902 Patienten: = 11.831.678,32 € Patienten- Obergrenze: 13.117,16 €x 4.749 Patienten: = 62.293.392,84 € standardisiert auf 1 Jahr²: Patienten- Untergrenze: 85.261,54 €x 902 Patienten: = 76.905.909,08 € Patienten- Obergrenze: 85.261,54 €x 4.749 Patienten: = 404.907.053,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<p><i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REGARD Studie liegt bei 2,1 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und 1,3 Monaten in der BSC-Gruppe; das mediane Gesamtüberleben liegt bei 5,2 Monaten in der Monotherapie-Gruppe und bei 3,8 Monaten in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab und das mediane Gesamtüberleben für BSC, als auch eine „fiktive“ Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargelegt.</p>			

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten (medianen) Behandlungszeitraum sowie der fiktiven Hochrechnung auf ein Jahr. Gemäß der Cyramza[®] Fachinformation sind außer den erwähnten Kosten für die Betreuung des Patienten und den aufgeführten „Laborkosten“ (Blutbild, Urineststreifen zur Bestimmung einer Proteinurie, Gerinnung, formell nur für entsprechende „Risikopatienten“) und Zubereitungskosten (vgl. Tabelle 3-23) keine zwingend zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erbringen.

Für den Standardpatienten wurde pro Gabe ein Verbrauch von Ramucirumab von 553 mg ermittelt.

Die Arzneimittelkosten für die Behandlung eines Patienten mit Ramucirumab belaufen sich demzufolge auf 3.279,29 € pro Zyklus (Infusion). Bei einer medianen Therapiedauer von vier Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 13.117,16 € standardisiert auf ein fiktives Jahr von 85.261,54 € (siehe Abschnitt 3.3.3).

Hochgerechnet auf die geschätzte minimale / maximale Patientenzahl von 902 bzw. 4.749 ergeben sich somit jährliche Arzneimittelkosten für die mediane Therapiedauer von vier Zyklen von 11.831.678,32 € bzw. 62.293.392,84 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für den Behandlungszeitraum werden auf minimal / maximal 323.890,16 € bzw. 1.705.270,92 € beziffert (siehe Tabelle 3-24). Somit ergeben sich insgesamt errechnete Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von minimal / maximal 12.155.568,48 € bzw. 63.998.663,76 €. Wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, liegen dieser Berechnung die Zahlen der prinzipiell für eine Zweitlinien-Therapie in Betracht kommenden Patienten zugrunde, die um die nicht realistisch zu bestimmende Patientenzahl zu reduzieren ist, die gemäß Fachinformation für eine Kombination mit Ramucirumab+Paclitaxel geeignet sind.

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 [13]. 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 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).

Für eine Ramucirumab-Monotherapie kommen jedoch nur die Patienten in Betracht, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Entsprechend den Kontraindikationen der Cyramza[®] Fachinformation gelten zudem lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen als Ausschlusskriterium [4], so dass aufgrund der Vorgaben der Fachinformation darüber hinaus keine weiteren Patientengruppen grundsätzlich ausgeschlossen werden. Es ist aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien in der REGARD Zulassungsstudie und dem Zulassungsstatus anzunehmen, dass die Zahl der mit Ramucirumab behandelten Patienten niedriger sein wird, da z. B. Patienten mit ECOG-PS \geq 2 nicht mit Ramucirumab behandelt werden.

Die relative mediane Dosisintensität in der REGARD Studie betrug 99,6%, die Rate an Therapieabbrüchen 10,5% in der Ramucirumab-Gruppe [2], die jedoch in die Berechnung der medianen Zyklenzahlen 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 [14-17] 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 [14-17].

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 [18] 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 Zweitlinien-Therapie angeboten werden [19], d. h. für Patienten, die aufgrund des Allgemeinzustands bzw. Toxizitäten unter oder auch nach einer Erstlinien-Therapie bisher nicht für eine systemische Chemotherapie geeignet waren oder diese abgelehnt hatten. Es ist jedoch weiterhin nicht abschätzbar und bestimmbar, in welchem Umfang dieses zu einer Zunahme der Versorgungsanteile mit einer Ramucirumab-Monotherapie in den nächsten Jahren beitragen wird.

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 [20], IARC [21] und GEKID [22] herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz / Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurden daher zunächst die retrospektive BKK Beobachtungstudie 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/>) sowie der Zulassungsstudie REGARD entnommen.

Für Informationen zu Preisen wurden die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, die Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder 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-JVBD (CP12-0715; REGARD): A Phase 3, Randomized, Double-Blinded Study of IMC-1121B and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy. Clinical Study Report. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-091. Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebs. 2014.
4. 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.
5. Eli Lilly and Company. Summary of Baseline Body weight by Study and Country for REGARD and RAINBOW. 2014.
6. 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.
7. 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.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
9. 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.
10. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe - Auszüge für verschiedene Arzneimittel 2016.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2016. 2015.
12. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen, 4. Quartal 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/Honorarverteilung/2014/KV_Eigene_Stand_2014_4_extern.pdf.
13. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Onkologie. 2013;84(5):389-394.
14. Maritz Research. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 14.07.2014.
15. Eli Lilly and Company. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom - Ergebnisse der quantitativen Patientenbefragung (Stand: 14. Juli 2014). 2014.
16. 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.

17. 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 Krebskongress 2016; Berlin, Germany; February 24 – 27, 2016. Oncol Res Treat. 2016;39(suppl 1):77-78.

18. 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>.

19. Resch T. Ramucirumab. Gastric cancer demand in the EU M5. Lilly Deutschland GmbH, März 2014.

20. 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.

21. 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>.

22. 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

Die empfohlene Dosis Ramucirumab als Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

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.

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 3-26) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-26) 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 3-26: 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 [...]

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 (Irinotecan, Leucovorin und 5-Fluorouracil) 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 hepatorenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte Ramucirumab nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Fisteln

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

Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin

bei ≥ 2 g/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 als Monotherapie

Die Tabelle 3-27 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REGARD-Studie, einer Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab als Monotherapie plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie berichtet wurden, waren: Neutropenie, arterielle thromboembolische Ereignisse [...], Darmverschluss, Epistaxis und Ausschlag.

Klinisch relevante Ereignisse (einschließlich Grad ≥ 3) assoziiert mit antiangiogener Therapie, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten über alle klinischen Studien hinweg berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforationen, infusionsbedingte Reaktionen und Proteinurie [...].

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD Studie zum Magenkarzinom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung ^{a,b}	CYRAMZA (n=236)		Placebo (n=115)	
			Toxizität alle Grade ^c (%)	Grad 3-4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3-4 Toxizität (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Häufig	Hyponatriämie	5,5	3,4	1,7	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	9,3	0	3,5	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Sehr häufig	Diarrhö	14,4	0,8	8,7	1,7

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

^a Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Version 15.0)

^b Es gab keine Grad 5 Nebenwirkungen von Cyramza. Es gab eine (1) Grad 4-Hypokaliämie und eine (1) Grad 4-Hyponatriämie.

^c Siehe NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) für jeden Toxizitätsgrad.

^d Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blut-Kaliumspiegel erniedrigt und Hypokaliämie

^e Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blutdruck erhöht und Hypertonie

^f Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Leberschmerzen

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 (2–8°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 [2]:

Anhang IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch
Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang IIC: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Für die Patienten mit 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 Mitgliedsstaaten 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 3-28: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden nicht vorgeschlagen.

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

Für die Patienten mit 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 Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit 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.