

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	8
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: VEGFR2, dargestellt als Liganden-gebundenes, aktiviertes Dimer	11
Abbildung 2-2: BCLC Staging System und therapeutische Strategie.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl	ABL-Gen (oder ABL1; Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1)
ADA	Anti-Drug-Antibody
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
Akt	Synonym für Proteinkinase B (PKB)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	Synonym für Growth Arrest Specific 6-Rezeptor (Rezeptor-Tyrosinkinase), GAS6-Rezeptor
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BCR	BCR-Gen (Breakpoint Cluster Region)
BRAF	Protoonkogen B-RAF (bzw. Serin- / Threonin-Proteinkinase B-Raf)
BRAF V600E	Spezifische, aktivierende Mutation des BRAF Gens (bzw. der dadurch kodierten Proteinkinase), Synonym zu V600E BRAF
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Protoonkogen c-KIT (bzw. Tyrosin-Proteinkinase Kit, „Stammzellfaktor-Rezeptor“), siehe auch KIT
cm	Zentimeter
CRAF / c-RAF	Protoonkogen RAF (bzw. Serin- / Threonin-Proteinkinase Raf)
CSF1R	Colony Stimulating Factor 1 Receptor (Kolonie-stimulierender Faktor-1-Rezeptor)
CT	Computertomographie
DC101	Maus-analoger Antikörper zu Ramucirumab, gerichtet gegen den murinen VEGFR-2
DNA / DNS	Deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc.	<i>Et cetera</i> (und so weiter)
EU	Europäische Union

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Fab	Antigen-bindendes Fragment
FGFR-1, -2, -3, -4	Fibroblast Growth Factor Receptor (1, 2, 3, 4) (Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FLT-1, -2, -3, -4	fms like tyrosine kinase (1, 2, 3, 4), receptor-type tyrosine-protein kinase FLT3 (wird in der Regel nicht ins Deutsche übersetzt)
FOLFIRI	FOL – Folinsäure (Leucovorin), F – Fluorouracil (5-FU), IRI – Irinotecan; Therapieschema zur adjuvanten Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms
G0	Ruhephase des Zellzyklus
GAS6	Growth Arrest Specific 6-Rezeptor (Rezeptor-Tyrosinkinase), AXL
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
Ig	Immunglobulin
IgG1	Immunglobulin G Subtyp 1
IMC-1121B	Ramucirumab (ImClone Molekül 1121B)
Inkl.	inklusive
KDR	Synonym zu VGFR2
KIT	Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (auch CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor)
LY3009806	Ramucirumab (Lilly Molekül 3009806)
M1	Metastasiertes Stadium (Buchstabe „M“ der TNM Klassifikation)
M-1 / 2 / 3	Metabolit 1, 2, 3
MER	Protoonkogen MER (bzw. Tyrosinkinase MER)
MET	Protoonkogen cMET (bzw. c-Met-Protein, Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
mg	Milligramm
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
N1	N1 Lymphknotenbefall (Buchstabe „N“ der TNM Klassifikation)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng	Nanogramm
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
p44 / p42	Mitogen-aktivierte Proteinkinase p44 / p42
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor (Thrombozyten Wachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor (Thrombozyten Wachstumsfaktor-Rezeptor)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PLC γ / ERK	Phospholipase C Isotyp γ / "Extracellular Signal-Regulated Kinase"
PlGF	Placental Growth Factor (plazentärer Wachstumsfaktor)
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
RAF / Raf	Protoonkogen Rapidly Accelerated Fibrosarcoma / Rat Fibrosarcoma; Raf Kinase (Serin- / Threonin-Proteinkinase)
RET	Protoonkogen RET ("rearranged during transfection"), Rezeptor-Tyrosinkinase Ret
RNA / RNS	Ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
ROS1	Protoonkogen ROS1 (bzw. Tyrosinkinase ROS1)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumorgröße bzw. -lage (Buchstabe „T“ der TNM Klassifikation)
TGF- β 1	Transforming Growth Factor beta-1 (transformierender Wachstumsfaktor)
Tie2	Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2 (Angiopoietin-1-Rezeptor, TEK Tyrosinkinase)
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumour, Node, Metastasis; TNM Klassifikation maligner Tumoren
TRKB	Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3)
TSAd	T Cell-Specific Adaptor
TsAd / Src	Tyrosinkinase Src
TSP-1	Thrombospondin 1
TYRO3	Gen TYRO3 (bzw. Tyrosinkinase-Rezeptor TYRO3)
V600E BRAF	Synonym zu BRAF V600E
VEGF-A (B, C, D)	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Typ A (B, C, D)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGF-Rezeptor)
VEGFR-1 (2, 3)	VEGF-Rezeptor Typ 1 (2, 3)
Y	Tyrosin
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ramucirumab
Handelsname:	Cyramza®
ATC-Code:	L01XC21

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10852282	EU/1/14/957/001	100 mg/10 ml	1 Durchstechflasche
10852307	EU/1/14/957/001	100 mg/10 ml	1 Durchstechflasche Klinikpackung
-*	EU/1/14/957/002	100 mg/10 ml	2 Durchstechflaschen
10852299	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche
10852336	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche Klinikpackung

*Es werden in Deutschland nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, Hepatocellular Carcinoma) ist eine seltene Krankheit (1). Bei hepatozellulären Tumoren handelt es sich um stark vaskularisiertes neoplastisches Lebergewebe, das im Vergleich zu nicht-neoplastischem Lebergewebe durch arterielles Enhancement bei der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gekennzeichnet ist (2, 3). Bei Patienten mit HCC ist die Konzentration an zirkulierendem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) im Serum erhöht (4-7) und korreliert mit der Expression von VEGF im Tumorgewebe (8). Eine hohe Mikrogefäßdichte im Tumor und erhöhte lokale und zirkulierende VEGF-Spiegel sind mit einer schnellen Krankheitsprogression und einer ungünstigeren Prognose assoziiert (9-15).

Tumorinduzierte Angiogenese

Beim HCC handelt es sich um eine der am stärksten vaskularisierten Tumorentitäten, und demgemäß spielt die Angiogenese eine wichtige Rolle bei der frühen Entwicklung, Progression und Metastasierung des HCC. Die bei chronischen Lebererkrankungen auftretende Hypervaskularisierung erleichtert die Progression von kleinen dysplastischen Knötchen über neoplastische Läsionen zu großen hepatozellulären Tumoren. Dysplastische Knötchen in der prämaligen (zirrhotischen) Umgebung sind für den „angiogenen Switch“ verantwortlich (16).

Der angiogene Switch beim HCC ist mit einer Störung des Gleichgewichts zwischen aktivierenden und inhibierenden angiogenen Regulatoren verbunden (17). Zu den vom Tumorgewebe sezernierten angiogenen Aktivatoren zählen beispielsweise VEGF, PDGF, PlGF und TGF- β 1 (16); überdies wird im Tumorgewebe die Expression von Inhibitoren der Angiogenese, wie TSP-1 (18), Endostatin und Angiostatin (19), herunterreguliert. In Folge dieser Gleichgewichtsverschiebung werden die Basalmembran und Endothelzellen aktiviert, und ein Remodeling bestehender Gefäße setzt ein; außerdem werden Endothel-Stamm- und -Progenitorzellen aus

dem Knochenmark freigesetzt, die ihrerseits neue Gefäße bilden. Die neugebildeten Tumorgefäße weisen allerdings häufig eine unregelmäßige Struktur auf: Sie sind stark gewunden, hämorrhagisch und „undicht“. Die Undichtigkeit der Gefäßwand ermöglicht Tumorzellen die Passage in den Blutkreislauf und erleichtert somit die Metastasierung (16).

VEGF

Der angiogene Aktivator VEGF zählt zu den entscheidenden Faktoren im Zusammenhang mit dem angiogenen Switch beim HCC. Bereits zu einem frühen Zeitpunkt ist bei chronischen Lebererkrankungen eine Hochregulation des VEGF zu beobachten (16), und diese Hochregulation nimmt während der Progression des HCC noch stark zu (20). Die VEGF-Spiegel korrelieren mit

- der (Mikro-)Gefäßdichte (21),
- der vaskulären Invasion (21, 22),
- der Metastasierung (21, 23),
- Rezidiven (24, 25),
- der Differenzierung (26),
- der Tumoraggressivität (16, 19),

und insgesamt mit einer schlechten Prognose (22, 27, 28).

Bei den VEGF handelt es sich um eine Gruppe von Liganden, die spezifisch an VEGF-Rezeptoren binden. Bei Säugetieren gibt es fünf VEGF-Subtypen, die als VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und PlGF bezeichnet werden. Durch alternatives Spleißen des VEGF-Gens (VEGF-A, VEGF-B und PlGF) bzw. durch proteolytische Prozessierung (VEGF-C, VEGF-D) entstehen aus einem Vorläufermolekül unterschiedliche Isoformen, die überlappend an die verschiedenen VEGF-Rezeptoren (VEGFR) binden (29).

VEGFR-1, -2 und -3 sind typische Rezeptor-Tyrosinkinasen, die nach dem Binden eines VEGF-Liganden an die extrazelluläre Domäne dimerisieren. Durch die Dimerisierung wird eine intrazelluläre Tyrosinkinase aktiviert (30); die aktivierte Tyrosinkinase vermittelt über verschiedene Signaltransduktionswege biologische Signale in die Zelle (Abbildung 2-1) (29).

VEGFR-2 ist der am besten verstandene VEGF-Rezeptor; er bindet die Subtypen VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D. VEGF-A ist der zentrale Regulator der Tumorangiogenese, der Proliferation und des Überlebens von Endothelzellen sowie der Permeabilität der neu entstandenen Gefäße (31). Es wird angenommen, dass die VEGF-A-induzierte VEGFR-2-Dimerisierung und die darauf folgende Aktivierung der Rezeptor-Kinasefunktion des VEGFR-2 die meisten - wenn nicht alle – bekannten, mit dem VEGF zusammenhängenden biologischen Prozesse in Endothelzellen der Blutgefäße vermittelt (29).

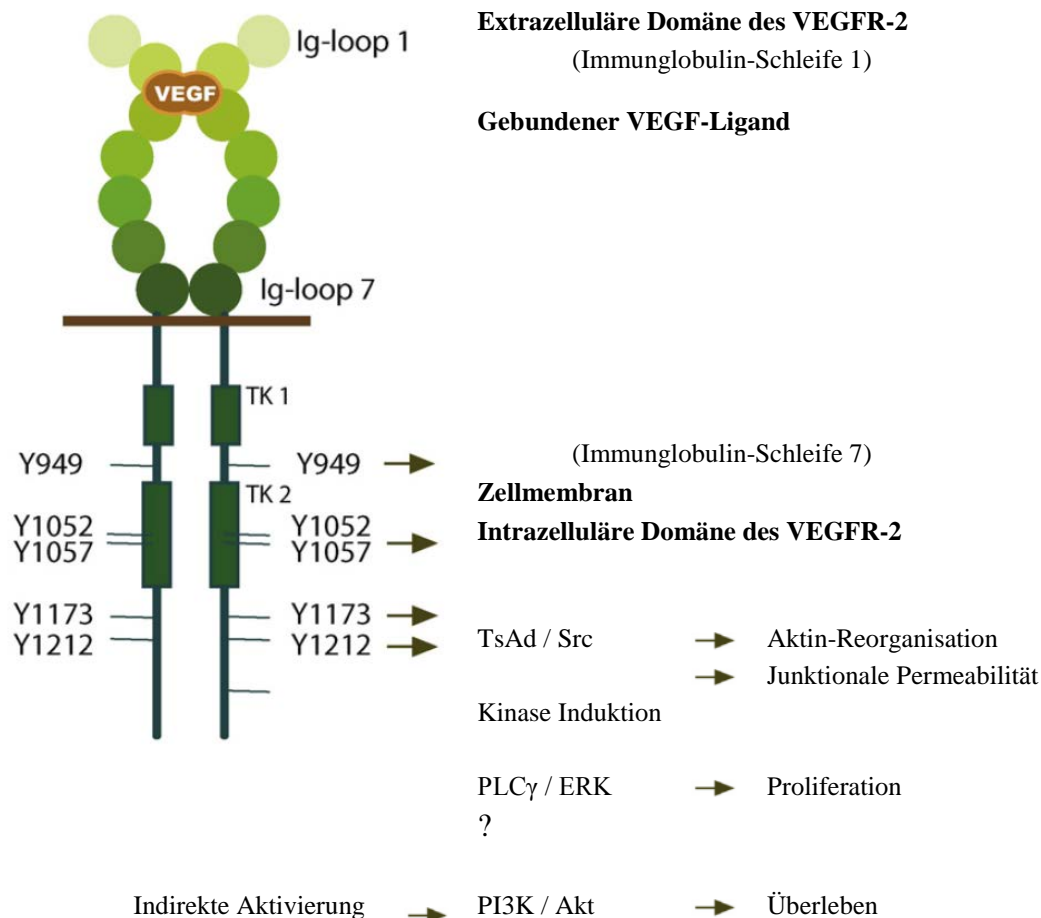


Abbildung 2-1: VEGFR2, dargestellt als Liganden-gebundenes, aktiviertes Dimer (modifiziert nach (29))

Abkürzungen: Ig: Immunglobulin; PI3K / Akt: Phosphoinositid-3-Kinase / Proteinkinase B; PLC γ / ERK: Phospholipase C Isotyp γ / "Extracellular Signal-Regulated Kinase"; TK: Tyrosinkinase; TsAd / Src: T cell-specific adaptor / Tyrosinkinase Src; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFR: VEGF-Rezeptor; Y: Tyrosin.

Anmerkungen: Der extrazelluläre Teil des Rezeptormoleküls besteht aus sieben Immunglobulin-Schleifen, wobei VEGF an die Schleifen 2 und 3 bindet. Zwischen den Rezeptormolekülen besteht an der Immunglobulin-Schleife 7 direkter Kontakt. Der intrazelluläre Teil des Rezeptormoleküls weist eine - durch eine nicht-katalytische Sequenz unterbrochene - Tyrosinkinase-Funktion auf (TK1 und TK2). Tyrosinreste (Y), die als Autophosphorylierungsstellen dienen, sind durch Zahlen markiert. Die intrazellulären Bindungspartner des VEGFR-2 (TsAd / Src und PLC γ / ERK) und die durch die Signaltransduktion ausgelösten biologischen Antworten sind in der Abbildung genannt, sofern sie bekannt sind; Fragezeichen (?) in der Abbildung: Es ist nicht bekannt, welcher Signaltransduktionsweg durch Phosphorylierung von Y1212 beeinflusst wird.

VEGFR-2 hat über die oben genannten Aspekte (endotheliale Differenzierung / Proliferation, vaskuläre Permeabilität etc.) hinaus wesentlichen Einfluss auf ein breites Spektrum endothelialer Zellfunktionen, wie Motilität und Überleben. Mehrere zusätzliche Signalwege (beispielsweise der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- / Akt Signalweg) werden durch VEGF induziert (29).

Ramucirumab (IMC-1121B, LY3009806)

Ramucirumab ist der erste humane, monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet (32). Die Erstzulassung von Ramucirumab als Monotherapie und in Kombination mit Paclitaxel erfolgte in der Europäischen Union im Dezember 2014 als Orphan Drug für die Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms (33); weitere zugelassene Anwendungsgebiete sind in Tabelle 2-4 aufgeführt.

Ramucirumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die extrazelluläre Domäne des humanen VEGFR-2 (34), nicht hingegen an die beiden anderen VEGFR-Subtypen (32)). Die Strukturanalyse zeigt, dass Ramucirumab mit seinen beiden Fab (antigenbindenden)-Fragmenten an gegenüberliegende Enden der Domäne 3 des VEGFR-2 bindet (35) und so die Interaktion des Rezeptors mit dessen aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) verhindert (34, 36). *In vitro* Experimente haben gezeigt, dass die Affinität von Ramucirumab für VEGFR-2 etwa achtmal höher ist als die endogener VEGF-Liganden (37). Durch die Anlagerung verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGFR-2 und der nachgelagerten Signalkaskaden und letztendlich die Liganden-induzierte Proliferation und Migration von Endothelzellen (34, 36, 38-41). Dadurch wird die Gefäßneubildung im Tumor gehemmt.

Im Mausmodell zeigten sich bei Verwendung von DC101, einem Antikörper gegen den murinen VEGFR2, ausgeprägte antiangiogene und antitumorale Effekte (42).

Die klinische Entwicklung von Ramucirumab beim HCC nach vorangegangener Sorafenib-Behandlung basierte auf Ergebnissen von Phase 2 Studien, die eine Antitumoraktivität von Ramucirumab bei der Erstlinien-Behandlung von HCC (43) und bei der Behandlung von Urothelkarzinom nach vorheriger Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI, einschließlich Sorafenib) (44) aufzeigten (32).

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

Die Behandlung von Patienten mit HCC richtet sich gemäß Europäischer Leitlinie nach der Klassifikation des Tumors gemäß BCLC Staging System (siehe Modul 3) (45, 46).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

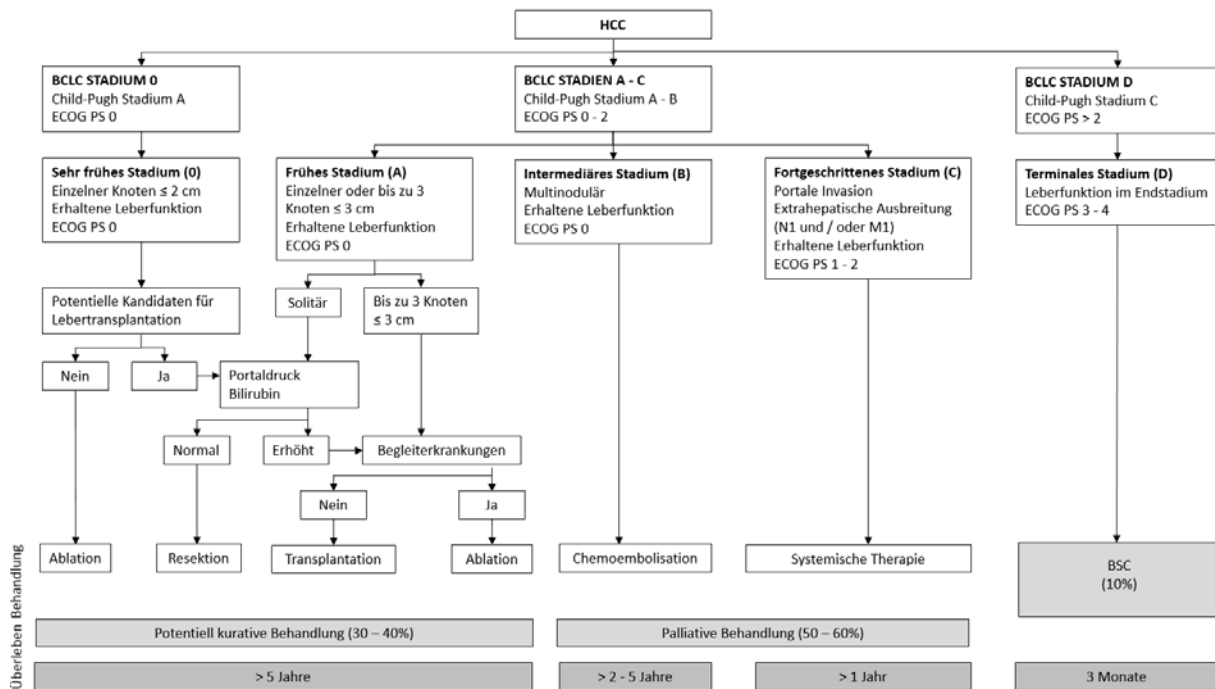


Abbildung 2-2: BCLC Staging System und therapeutische Strategie (modifiziert nach (47, 48))

Abkürzungen: BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Stadium; BSC: Best Supportive Care; cm: Zentimeter; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HCC: Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom); M1: M1 Metastasiertes Stadium; N1: N1 Lymphknotenbefall.

Patienten in sehr frühen bzw. frühen Stadien (BCLC 0 bzw. BCLC A) werden mit kurativer Absicht behandelt (Ablation, Resektion, Transplantation). In intermediären (BCLC B) bzw. fortgeschrittenen Stadien (BCLC C) wird mit palliativer Intention behandelt. Dabei kommen im intermediären Stadium lokoregionäre Verfahren (beispielsweise die transarterielle Chemoembolisation) zum Einsatz. Das fortgeschrittene Krankheitsstadium BCLC C wird als Systemerkrankung betrachtet, bei der lokale Verfahren nicht mehr indiziert sind, sondern ein Wechsel der Therapiemodalität zur Systemtherapie (beispielsweise Sorafenib) erfolgt. Patienten im terminalen Krankheitsstadium (BCLC D) erhalten keine aktive, tumorgerichtete Therapie mehr; in der Regel werden die Patienten am Ende ihrer Erkrankung mit supportiven Maßnahmen behandelt (Abbildung 2-2) (46).

Nicht-medikamentöse Therapien des HCC

„Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen sind im geplanten Anwendungsgebiet aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung nicht (mehr) angezeigt [...]; die Durchführung einer nicht-medikamentösen Behandlung als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt“ (49).

Medikamentöse Therapien des HCC

Zur Behandlung des HCC sind in Deutschland Mitomycin (Stand September 2018) (50), Sorafenib (Stand Juni 2018) (51), Lenvatinib (Stand Februar 2019) (52), Regorafenib (Stand

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

August 2018) (53) und Cabozantinib (Stand November 2018) (54) zugelassen. Bezüglich Regorafenib hat sich der pharmazeutische Unternehmer für ein „Opt out“ entschieden. Mitomycin (55) hat keinen Stellenwert mehr in der Systemtherapie, sondern wird wie weitere Chemotherapeutika (beispielsweise Anthrazykline und Platinderivate) nur bei der lokoregionären Behandlung im Rahmen der transarteriellen Chemoembolisation eingesetzt.

Verfügbare Wirkstoffe für die lokoregionäre Therapie***Mitomycin***

„Bei intravenöser Gabe ist... [Urocin® 20 mg] in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam:

- [...]
- – fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
- [...]“ (Stand September 2018) (50).

Verfügbare Wirkstoffe für die systemische Therapie:***Sorafenib***

„Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms“ (Stand Juni 2018) (51).

Lenvatinib

„LENVIMA ist indiziert

- ...
- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben“ (Stand Februar 2019) (52).

Regorafenib

„Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- [...]
- hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“ (Stand August 2018) (53).

Cabozantinib

- ...
- „CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“ (Stand November 2018) (54).

Wirkmechanismen der für die Therapie des HCC zugelassenen Wirkstoffe**Lokoregionäre Therapie**

Mitomycin (ATC-Code: L01DC03, antineoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, andere zytotoxische Antibiotika)

„Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien“ (50).

„Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. [...] Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylantien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G₀) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen. Die Freisetzung von Peroxidradikalen wird mit dem organspezifischen Muster an Nebenwirkungen in Verbindung gebracht“ (Stand September 2018) (50).

Systemische Therapie des HCC

Sorafenib (ATC-Code: L01XE05, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren)

„Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der *in vitro* und *in vivo* sowohl antiproliferative als auch antiangiogene Eigenschaften zeigt“ (Stand Juni 2018) (51).

„Sorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor, der *in vitro* die Proliferation von Tumorzellen vermindert. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorwachstum eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-β). RAF-Kinasen sind Serin- / Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-β Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind“ (Stand Juli 2017) (51).

Lenvatinib (ATC-Code: L01XE29, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren)

„Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor, der *in vitro* und *in vivo* vorwiegend antiangiogene Eigenschaften gezeigt hat. *In-vitro*-Modelle haben darüber hinaus eine direkte Hemmwirkung auf das Tumorwachstum gezeigt“ (52).

„Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fibroblasten Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR α , den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt“ (52).

„Darüber hinaus zeigte Lenvatinib eine selektive, direkt antiproliferative Aktivität in hepatozellulären Zelllinien in Abhängigkeit von der FGFR-Signalgebung; diese Aktivität wird der Hemmung der FGFR-Signalgebung durch Lenvatinib zugeschrieben“ (Stand Februar 2019) (52).

Regorafenib (ATC-Code: L01XE21, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren)

„Regorafenib ist ein oraler Tumordeaktivator, der multiple Proteinkinasen wirksam blockiert, einschließlich Kinasen, die an der Tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), Metastasierung (VEGFR3, PDGFR, FGFR) und Tumormunität (CSF1R) beteiligt sind. [...] In präklinischen Studien zeigte Regorafenib bei einer Vielzahl von Tumormodellen, einschließlich kolorektaler, gastrointestinaler Stroma- und hepatozellulärer Tumormodelle, eine starke, gegen Tumoren gerichtete Aktivität, die wahrscheinlich durch seine antiangiogenen und antiproliferativen Wirkungen vermittelt wird. Zusätzlich reduzierte Regorafenib die Spiegel von tumorassoziierten Makrophagen und zeigte *in vivo* antimetastatische Wirkungen. Wichtige humane Metaboliten (M-2 und M-5) wiesen im Vergleich zu Regorafenib eine ähnliche Wirksamkeit in *in-vitro*- und *in-vivo*-Modellen auf“ (Stand August 2018) (53).

Cabozantinib (ATC-Code: L01XE26, antineoplastisches Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor)

„Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzelleffektor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2 (Stand November 2018) [54].

Unterschiede im Wirkmechanismus

Die für die Behandlung des HCC in Deutschland zugelassenen Substanzen fallen in die Kategorien der unspezifischen Proliferationsgifte (Mitomycin) bzw. der zielgerichteten Therapeutika mit molekular definierten Angriffspunkten (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib).

Unspezifische Proliferationsgifte

Unspezifische Proliferationsgifte (Zytostatika / Chemotherapeutika) weisen unterschiedliche Wirkmechanismen auf, beispielsweise stören sie die intrazelluläre Mikroarchitektur oder

beeinträchtigen - wie das Alkylans Mitomycin - die DNA- / RNA-Struktur; sie hindern so die Zellen an der Teilung und bringen sie letztendlich zum Absterben. Die genannten Wirkmechanismen setzen nicht an spezifischen Besonderheiten von Tumorzellen an, sondern treffen alle sich teilenden Zellen gleichermaßen (56).

Ein Vergleich zwischen dem lokoregionär verwendeten Mitomycin (unspezifisches Proliferationsgift, Zytostatikum) und den systemisch eingesetzten, zielgerichteten Therapeutika erscheint wenig zielführend.

Zielgerichtete Therapeutika

Zielgerichtete Therapeutika inhibieren spezifisch die Wirkung von Molekülen, die für das Wachstum, die Teilung, die Migration bzw. die Invasion von Tumorzellen entscheidend sind. Da die Zielstrukturen meist auf den Tumorzellen oder Geweben, die das Tumorstadium unterstützen, vorkommen, wirken zielgerichtete Therapeutika deutlich stärker auf Tumorzellen als auf normale Zellen (57, 58).

Es werden zwei Klassen von zielgerichteten Therapeutika unterschieden: Die erste Klasse umfasst niedermolekulare Substanzen (hier: Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib), die klein genug sind, um in Zellen einzudringen und dort an ihre Zielstruktur zu binden. Die zweite Klasse schließt monoklonale Antikörper ein (hier: Ramucirumab), die wie alle Antikörper zu groß sind, um in Zellen einzudringen. Aus diesem Grund binden monoklonale Antikörper nur Zielmoleküle außerhalb von Zellen bzw. Zielstrukturen auf der Zelloberfläche (57).

Zielgerichtete Therapeutika werden in Abhängigkeit von ihrer Zielstruktur („Target“) klassifiziert (57). Bei den in diesem Dossier diskutierten zielgerichteten Therapeutika handelt es sich um Vertreter der Signaltransduktionsinhibitoren.

Niedermolekulare Substanzen

Sorafenib, Regorafenib, Lenvatinib und Cabozantinib sind niedermolekulare Wirkstoffe („small molecules“) mit einem partiell überlappenden Spektrum an Zielstrukturen (59); sie zählen zu den Proteinkinase-Inhibitoren (ATC-Code L01XE). Als „Multikinase-Inhibitoren“ hemmen sie die Aktivität sowohl von zytoplasmatischen Serin- / Threoninkinasen als auch von membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinasen. Zu den Zielmolekülen der beim HCC zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren gehören unter anderem auch die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-1 / -2 / -3; aus diesem Grund werden die Proteinkinase-Inhibitoren unter anderem auch als Angiogenese-Inhibitoren eingestuft (57). Durch die wenig selektive Inhibition einer Vielzahl von Proteinkinasen werden verschiedene Signaltransduktionswege unterbrochen, wodurch es letztendlich zur Apoptose der aberranten Zellen kommt (60). Viele der inhibierten Proteinkinasen kommen auch in / auf gesunden Zellen vor und haben dort wichtige physiologische Funktionen. Daher ist die Balance zwischen Wirksamkeit und Toxizität in dieser Wirkstoffgruppe recht labil (61); das Toxizitätsprofil der Proteinkinase-Inhibitoren überlappt sich mehr oder weniger stark, am stärksten ist diese Überlappung aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit bei Sorafenib und Regorafenib (61).

Monoklonale Antikörper

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei Ramucirumab nicht um ein „kleines Molekül“, sondern um einen monoklonalen Antikörper. Ramucirumab bindet mit hoher Spezifität und Affinität ausschließlich an eine spezifische Struktur an der extrazellulären Domäne des VEGFR-2 (34). Auf diese Weise verhindert Ramucirumab die Bindung und Aktivierung des Rezeptors durch die im Tumorgewebe vielfach überexprimierten Liganden VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D (34, 36, 40). Wie im Abschnitt „Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels“ (Abschnitt 2.1.2) detailliert dargestellt wurde, handelt es sich bei VEGFR-2 um eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren nachgeschaltete Signalkaskaden zur Proliferation und Migration von Endothelzellen (34) sowie zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität (62) führen. Ramucirumab ist somit als hochspezifischer Angiogenese-Inhibitor zu klassifizieren (19).

Wenngleich die für die Behandlung des HCC zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren unter anderem mit VEGF-Rezeptoren interagieren, begründen die hohe Selektivität (37, 63) und Spezifität (31) von Ramucirumab („purely antiangiogenic compound“ (19)) ein Alleinstellungsmerkmal unter den diskutierten Angiogenese-Inhibitoren. Die selektive Hemmung von VEGFR-2 kann „Off target“ Toxizitäten vermeiden, die bei Verwendung der weniger selektiven niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren auftreten (37, 63, 64). Die hohe Spezifität erklärt auch die gute Verträglichkeit (19) von Ramucirumab im Vergleich zu den Proteinkinase-Inhibitoren.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	Nein	01.08.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der aktuellen Fachinformation von Cyramza[®] (Stand August 2019) entnommen (65).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin- haltiger Chemotherapie.	19. Dezember 2014
Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)*.	19. Dezember 2014
Cyramza® ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	25. Januar 2016
Cyramza® ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	25. Januar 2016
*Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21 <u>Wirkmechanismus</u> Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor- 2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u></p> <p>[Es folgt eine Aufzählung der in den verschiedenen Anwendungsgebieten durchgeführten pivotalen Studien; die detaillierte Beschreibung kann der Fachinformation (Stand August 2019) entnommen werden].</p> <p><u>Magenkarzinom</u> <i>RAINBOW-Studie</i> <i>REGARD-Studie</i></p> <p><u>Kolorektalkarzinom</u> <i>RAISE-Studie</i> <i>NSCLC</i> <i>REVEL-Studie</i> <i>HCC</i> <i>REACH-2 Studie</i></p> <p><u>Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2</u></p> <p>Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von den pivotalen Studien in allen Indikationen ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.</p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>Patienten aus zwei Phase-3-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2%) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5%) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit einem Adenokarzinom des Magens, des Kolons oder Rektums, des Lungen- und des hepatozellulären Karzinoms gewährt.</p>	
<p>Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antibody; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Carcinoma; PS: Performance Status; VEGF Rezeptor-2: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2).</p>	

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 sind der aktuellen Fachinformation von Cyramza[®] (Stand August 2019) entnommen (65).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der aktuellen Fachinformation von Cyramza[®] (Stand August 2019) bzw. dem WEBAPO[®] InfoSystem (LAUER-Taxe) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus entstammen den jeweiligen Fachinformationen von

- Urocin[®] (Mitomycin, Stand September 2018) (50),
- Nexavar[®] (Sorafenib, Stand Juni 2018) (53),
- Stivarga[®] (Regorafenib, Stand August 2018) (51)
- Lenvima[®] (Lenvatinib, Stand Februar 2019) (52)
- Cabometyx[®] (Cabozantinib Stand November 2018) (54) und
- Cyramza[®] (Ramucirumab, Stand August 2019) (65)

sowie der aktuellen Literatur zum HCC.

Die Diskussion zu den Unterschieden im Wirkmechanismus basiert auf Informationen aus aktuellen Lehrbüchern der Krebsmedizin und der Arzneimitteltherapie.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Orphanet Report Series. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Januar 2018 - Nummer 1. 2018.
2. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM, Donahoe A, Glastad K. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(6 Suppl 3):15-20.
3. Honda H, Tajima T, Kajiyama K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1213-7.
4. Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Doi T, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 1998;33(3):376-82.
5. Kim SJ, Choi IK, Park KH, Yoon SY, Oh SC, Seo JH, et al. Serum vascular endothelial growth factor per platelet count in hepatocellular carcinoma: correlations with clinical parameters and survival. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(4):184-90.
6. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1207-25.
7. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68(16):6779-88.
8. Poon RT, Lau CP, Cheung ST, Yu WC, Fan ST. Quantitative correlation of serum levels and tumor expression of vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(12):3121-6.
9. Eli Lilly and Company. Nonclinical and Clinical Investigational Medicinal Product Dossier for Clinical Trial Study I4T-MC-JVDE.2017.
10. Chow NH, Hsu PI, Lin XZ, Yang HB, Chan SH, Cheng KS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1997;28(6):698-703.
11. El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology*. 1998;27(6):1554-62.
12. Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998;17(1):13-7.
13. Miura H, Miyazaki T, Kuroda M, Oka T, Machinami R, Kodama T, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1997;27(5):854-61.

14. Shimoda K, Mori M, Shibuta K, Banner BF, Barnard GF. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor mRNA expression in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* 1999;14(2):353-9.
15. Torimura T, Sata M, Ueno T, Kin M, Tsuji R, Suzaku K, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 1998;29(9):986-91.
16. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int.* 2010;31(2):146-62.
17. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):353-64.
18. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science.* 1994;265(5178):1582-4.
19. Raoul JL, Gilibert M, Adhoute X, Edeline J. An in-depth review of chemical angiogenesis inhibitors for treating hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(14):1467-76.
20. Poon RT, Lau C, Pang R, Ng KK, Yuen J, Fan ST. High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1835-45.
21. Yao DF, Wu XH, Zhu Y, Shi GS, Dong ZZ, Yao DB, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(2):220-6.
22. Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J Gastroenterol.* 2005;11(11):1705-8.
23. Wang ZL, Liang P, Dong BW, Yu XL. Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2008;12(2):327-37.
24. Cui J, Dong BW, Liang P, Yu XL, Yu DJ. Effect of c-myc, Ki-67, MMP-2 and VEGF expression on prognosis of hepatocellular carcinoma patients undergoing tumor resection. *World J Gastroenterol.* 2004;10(10):1533-6.
25. Jeng KS, Sheen IS, Wang YC, Gu SL, Chu CM, Shih SC, et al. Prognostic significance of preoperative circulating vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in resectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2004;10(5):643-8.
26. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;28(1):68-77.
27. Poon RT, Ho JW, Tong CS, Lau C, Ng IO, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2004;91(10):1354-60.
28. Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA, Roberts LR, Gores GJ. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009;100(9):1385-92.

29. Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction - A brief update. *Vascul Pharmacol.* 2016;86:14-7.
30. Roskoski R, Jr. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(3):287-91.
31. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780-7.
32. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-70.
33. EMA/COMP. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Report No.: EMA/COMP/337338/2012.2012.
34. Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *JBiolChem.* 2003;278:43496-507.
35. Franklin MC, Navarro EC, Wang Y, Patel S, Singh P, Zhang Y, et al. The structural basis for the function of two anti-VEGF receptor 2 antibodies. *Structure.* 2011;19(8):1097-107.
36. Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, et al. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia.* 2003;17:604-11.
37. Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(6):597-605.
38. Goldman J, Rutkowski JM, Shields JD, Pasquier MC, Cui Y, Schmokel HG, et al. Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis. *FASEB J.* 2007;21:1003-12.
39. Jimenez X, Lu D, Brennan L, Persaud K, Liu M, Miao H, et al. A recombinant, fully human, bispecific antibody neutralizes the biological activities mediated by both vascular endothelial growth factor receptors 2 and 3. *MolCancer Ther.* 2005;4:427-34.
40. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *BiochemBiophysResCommun.* 2006;345:438-45.
41. Tvorogov D, Anisimov A, Zheng W, Leppanen VM, Tammela T, Laurinavicius S, et al. Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization. *Cancer Cell.* 2010;18:630-40.
42. Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res.* 1999;59:5209-18.
43. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, Gurtler J, Sun W, Schwartz JD, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(23):6614-23.

44. Garcia JA, Hudes GR, Choueiri TK, Stadler WM, Wood LS, Gurtler J, et al. A phase 2, single-arm study of ramucirumab in patients with metastatic renal cell carcinoma with disease progression on or intolerance to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2014;120(11):1647-55.
45. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
46. EASL-EORTC. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012(4):908-43.
47. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14.
48. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-056). 2017.
50. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation Urocin® 20 mg (Stand September 2018). 2018.
51. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten (Stand Juni 2018). 2018.
52. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln (Stand Februar 2019). 2019.
53. Bayer AG. Fachinformation Stivarga® 40 mg Filmtabletten (Stand August 2018)2018 25.06.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/014888>.
54. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX (TM) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018). 2018.
55. Leitlinienprogramm Onkologie L. S3 Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms - Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013.
56. Deutsches Krebsforschungszentrum. Chemotherapie 2018 05.02.2018. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-einfuehrung.php>.
57. NCCN. Targeted Therapy. 2018.
58. Wollenberg A, Staehler M, Eames T. Kutane Nebenwirkungen der Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib. *Der Hautarzt*. 2010;61(8):662-7.
59. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
60. Deutsches Krebsforschungszentrum. Zielgerichtete Krebstherapie2018 05.02.2018. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/moderne-krebstherapien.php>.
61. Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology*. 2017;93 Suppl 1:135-46.
62. Aprile G, Bonotto M, Ongaro E, Pozzo C, Giuliani F. Critical appraisal of ramucirumab (IMC-1121B) for cancer treatment: from benchside to clinical use. *Drugs*. 2013;73(18):2003-15.
63. Hsu JY, Wakelee HA. Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy. *BioDrugs*. 2009;23(5):289-304.

64. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med.* 2011;32(2):88-111.
65. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza (Stand August 2019). 2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/020486>.