

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Hepatozelluläres Karzinom

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Expertenkonsens hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die zirrroseassoziierte Symptomatik bei HCC (adaptiert nach [4]).....	15
Tabelle 3-2: Expertenkonsens hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die tumorassoziierte Symptomatik bei HCC (adaptiert nach [4]).....	15
Tabelle 3-3: In der RCT REACH eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH Safety-Population, alle AFP-Serumspiegel) [7].....	16
Tabelle 3-4: In Patienten der RCT REACH mit AFP \geq 400 ng/ml eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH AFP _{high} Safety-Population) [8]	17
Tabelle 3-5: In der RCT REACH-2 eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH-2 Safety-Population) [9]	18
Tabelle 3-6: Bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (modifiziert nach [13])	24
Tabelle 3-7: Child-Pugh Score – erfasste Parameter und Zuteilung von Punkten für die jeweilige Ausprägung des Parameters [8]	27
Tabelle 3-8: Child-Pugh Score - Einteilung nach Stadien und entsprechende 1-Jahres-Überlebensrate [8]	28
Tabelle 3-9: Epidemiologische Maßzahlen des Robert Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C22 [58].	35
Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation für Ramucirumab (angepasst an [60]).....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60

Tabelle 3-19: 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).....	63
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-21: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie [1].....	72
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	82
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathobiologie des HCC (modifiziert nach [2]).....	23
Abbildung 3-2: BCLC Staging System.....	25
Abbildung 3-3: Überlebenszeitanalysen für Patienten mit verschiedenen AFP-Serumspiegeln zu Baseline [30].....	30
Abbildung 3-4: Herleitung der für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommenden Patienten mit HCC nach Sorafenib-Therapie (modifizierte Abbildung nach [60])	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
µmol	Mikromol
AFP	Alpha-1-Fetoprotein, Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-Adjusted Life Years (durch Krankheit verlorene Lebensjahre)
DDD	Defined Daily Dose
dl	Deziliter
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8 Functional Hepatobiliary Symptom Index
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
H ₁ , H ₂	Histamin-H ₁ -Rezeptor, Histamin-H ₂ -Rezeptor
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INR	International Normalized Ratio
IRR	Infusionsbedingte Reaktion(en)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
l	Liter
M	Metastasiertes Stadium (TNM Klassifikation)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
N	Lymphknotenbefall (TNM Klassifikation)
N, n	Anzahl (number)
n. z.	Nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
ng	Nanogramm
NSAR	Nicht-steroidale Anti-Rheumatika
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer)
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PRES	reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom
PS	Performance Status
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumorgröße bzw. -lage (TNM Klassifikation)
TACE	Transcatheter Arterial Chemoembolization (Transarterielle Chemoembolisation)
TNM	Tumour, Node, Metastasis (TNM Klassifikation maligner Tumoren)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abkürzung	Bedeutung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR-2	VEGF-Rezeptor Typ 2
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist „Best Supportive Care“ (BSC, deutsch: Bestmögliche supportive Therapie).

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).

Am 23. Juni 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie statt (Beratungsanforderung 2017-B-056). In diesem Gespräch legte der Gemeinsame Bundesausschuss BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest [1].

Dabei wird als BSC diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1].

Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „Lilly“) stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu.

Ein weiteres Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss fand am 19. Juli 2018 zum Fragebogen “Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8” (FHSI-8) statt [2].

Deutscher Versorgungsstandard von BSC

Im deutschen Versorgungskontext war BSC bei Unverträglichkeit von oder Progress unter Sorafenib lange Zeit der akzeptierte Therapiestandard beim hepatozellulären Karzinom (HCC) [3, 4].

BSC bei HCC zielt Stadien-unabhängig vorrangig auf die Behandlung der Leberinsuffizienz, die ihrerseits entweder durch die Vorerkrankung (Mehrzahl der Fälle) oder durch den Tumor bedingt ist (Tumorprogress bzw. Leberbelastung aufgrund einer antineoplastischen Therapie) [4].

BSC bei HCC inkludiert aber auch die Behandlung / Prävention direkt tumorassoziierter Komplikationen. Hierzu zählen klassische Komplikationen, wie Cholestase, Cholangitis und Thrombosen, und andererseits Symptome sowie Komplikationen aufgrund von Metastasen (beispielsweise Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen) [4].

Weiterhin beinhaltet BSC alle notwendigen Beratungs-, Pflege- und Unterstützungsmaßnahmen für die betroffenen Patienten und ihre Angehörige [4].

Die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (2013) zur BSC bei HCC beschränken sich auf die Behandlung des Pruritus und (in begrenztem Umfang) auf die Ernährungstherapie [5].

Die aktuelle europäische Leitlinie (EASL) dagegen gibt erstmals ganz konkrete Empfehlungen zur supportiven Therapie bei HCC. Nach diesen Empfehlungen ist die Behandlung von Patienten mit HCC im Endstadium (BCLC D) rein palliativ ausgerichtet (einschließlich Schmerzmanagement, Ernährungsoptimierung und psychologischer Unterstützung), eine gegen den Tumor gerichtete Behandlung ist nicht indiziert [6].

Schmerzen, u. a. aufgrund von entzündlichen Adhäsionen, Leberkapseldehnung oder muskuloskelettalen Ursachen (Immobilität, Metastasierung), stellen das häufigste Symptom bei Patienten mit HCC dar (65%). Da Patienten mit HCC häufig an einer Leberzirrhose leiden, ist der Einsatz von Analgetika problematisch, und die eingesetzten Analgetika unterscheiden sich von denjenigen in den meisten anderen onkologischen Settings [6].

Bei Schmerzen von milder Intensität ist Paracetamol das bevorzugte Analgetikum. Nicht-steroidale Anti-Rheumatika (NSAR) sollten vermieden werden, da sie mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen, mit einer Dekompensation des Aszites und mit Nephrotoxizität assoziiert sind, insbesondere bei Patienten mit klinisch signifikanter portaler Hypertonie [6].

Bei mäßig schweren bis schweren Schmerzen, die durch Paracetamol nicht ausreichend gelindert werden, sind Opioide das Mittel der Wahl. Die Metabolisierung von Opioiden kann jedoch bei einer Leberzirrhose stark beeinträchtigt sein; zudem weisen Patienten, die mit Opioiden behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für Obstipation und folglich für hepatische Enzephalopathie auf. Daher sollte der Einsatz von Opioiden mit abführenden Maßnahmen einhergehen, um eine schwere Obstipation zu vermeiden. In diesem Zusammenhang bieten sich sowohl pharmakologische Wirkstoffe als auch osmotische Abführmittel an; auch die Verwendung von Naltrexon kann sinnvoll sein [6].

Wenn die Schmerzen durch klar begrenzte (nicht diffuse) Knochenmetastasen hervorgerufen werden oder wenn eine lytische Knochenmetastase ein hohes Risiko für spontane Frakturen birgt (z. B. Wirbelknochen oder Röhrenknochen der unteren Extremitäten), ist eine palliative Strahlentherapie indiziert [6].

Die Verwendung von Psychopharmaka (insbesondere von Benzodiazepinen) ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für Stürze und daraus resultierenden Verletzungen sowie mit einem veränderten mentalen Zustand assoziiert. Daher ist beim

Einsatz von Psychopharmaka bei Patienten mit HCC und Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten [6].

Generell wirken sich unbehandelte Symptome negativ auf den Funktionsstatus, den Stimmungszustand und die Lebensqualität der Patienten aus [6].

BSC von Patienten mit (therapierefraktärem) HCC wurde in einer aktuellen strukturierten Delphi-Befragung (März 2017) von in der Behandlung des HCC erfahrenen Gastroenterologen bzw. Hepatologen und Onkologen (Klinikärzte bzw. niedergelassene Ärzte zu je 50%) für die deutsche Versorgungsrealität untersucht. In der Befragung wurden relevante Beschwerden und deren Behandlungsmodalitäten für Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Versagen einer Therapie mit Sorafenib erfasst. Die vorliegende Delphi-Studie zeigt das breite Spektrum der zu behandelnden Symptome und die zum Teil regional unterschiedlichen Behandlungsansätze auf [3].

Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem HCC entwickeln im Krankheitsverlauf Komplikationen der Leberzirrhose und der portalen Hypertension. Klassische tumorassoziierte Beschwerden wie Schmerzen und Mangelernährung wurden von den befragten Ärzten seltener aufgeführt. Dagegen wurden Aszites, Ödeme und hepatische Enzephalopathie als häufigste therapiebedürftige Komplikationen bei Patienten mit terapierefraktärem HCC benannt. Als weitere häufige Komplikationen wurden Pruritus, Ösophagusvarizen-Blutungen und das hepatorenale Syndrom aufgeführt, wobei über die Behandlung dieser Komplikationen relativer Konsens bestand (Tabelle 3-1). Die maligne Pfortaderthrombose ist eine weitere typische HCC-assoziierte Komplikation, über deren Therapie allerdings Uneinigkeit herrschte. Als relativ seltene Komplikationen wurden gastrointestinale Passagestörungen und symptomatische Lungenmetastasen angeführt (Tabelle 3-2). Bei Tumorblutungen oder Leberkapselschmerz wurde von manchen Ärzten auch der Einsatz transarterieller Therapieverfahren (Embolisation oder Chemoembolisation (TACE) genannt. Im Rahmen der supportiven Behandlung von Patienten mit terapierefraktärem HCC steht die Behandlung der Symptome der Leberinsuffizienz im Vordergrund [3].

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2) führen den Standard der Behandlungsoptionen bzw. Behandlungsoptionen bei bestimmten Patientengruppen für die jeweilige Symptomatik in Deutschland auf; bzw. Sonderfälle sind der jüngsten Publikation [4] zu entnehmen.

Tabelle 3-1: Expertenkonsens hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die zirrrose-assoziierte Symptomatik bei HCC (adaptiert nach [4])

Zirrroseassoziierte Symptomatik	Standard-Behandlungsoptionen	Bestimmte Patientengruppen ^a
Aszites	Diuretikagabe (einschließlich Magnesium) Aszitespunktion Ernährungsberatung	Albuminsubstitution Betablocker
Kachexie	Ernährungsberatung hochkalorische Nahrungs-zusätze / Trinknahrung	Steroide
Hepatische Enzephalopathie	Laxanzien Darmdekontamination per Antibiose	Ornithinaspartat
Ödeme	Diuretikagabe	Wickel / Stützstrümpfe Lymphdrainage Albuminsubstitution
Pruritus	Cholestyramin Lotionen / Cremes Opiatantagonisten Sertralin	Ursodeoxycholsäure Antihistaminika Rifampicin
Ösophagusvarizen	endoskopische Behandlung	Betablocker
Anmerkungen: ^a unter bestimmten klinischen Voraussetzungen		

Tabelle 3-2: Expertenkonsens hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die tumorassoziierte Symptomatik bei HCC (adaptiert nach [4])

Tumorassoziierte Symptomatik	Standard-Behandlungsoptionen	Bestimmte Patientengruppen ^a
Thrombosen (vor allem Pfortaderthrombose)	Antikoagulation zur Akutbehandlung (Heparin)	Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe neue orale Antikoagulanzen
Cholestase	-	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie: Gallengangsspiegelung Drainage und Stent
Cholangitis	Antibiotikatherapie	-
Knochenmetastasen (symptomatisch)	Radiotherapie Analgetika	Bisphosphonate oder Denosumab Kalziumsubstitution
Störungen der gastrointestinalen Passage	-	-
Lungenmetastasen	-	-
Anmerkungen: ^a unter bestimmten klinischen Voraussetzungen		

Zu den aufgeführten Behandlungsoptionen bei Patienten mit HCC liegen keine validen Daten vor, sie beruhen hauptsächlich auf Expertenkonsens [4].

BSC mit dem Ziel der Behandlung / Prävention der oben genannten Symptome wurde in den REACH-Studien adäquat angewendet und ist im Studienbericht der jeweiligen Studie detailliert beschrieben. Eine Kurzbeschreibung der in den REACH-Studien eingesetzten (bestmöglichen) supportiven Behandlung folgt in den nachstehenden Abschnitten bzw. Tabellen (Tabelle 3-3, Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5). Es wird ersichtlich, dass die von Trojan (2018) spezifizierte (bestmögliche) supportive Therapie in den REACH-Studien umgesetzt wurde [4].

REACH

In der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) REACH wurde allen Patienten die (bestmögliche) supportive Behandlung für krankheitsbezogene Symptome und für Toxizitäten im Zusammenhang mit der Behandlung angeboten. Supportive Therapeutika umfassten Antidiarrhoika, Antiemetika, Opiate und Nicht-Opioid Analgetika, Appetitanreger und Wachstumsfaktoren (z. B. „Granulocyte-Colony Stimulating Factor“ / „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“, Erythropoietin) (Tabelle 3-3); die supportiven Therapeutika waren aber nicht auf die genannten Wirkstoffklassen beschränkt. Nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (z. B. Transfusionen) konnten durchgeführt werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes medizinisch notwendig und angemessen war [7].

Tabelle 3-3: In der RCT REACH eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH Safety-Population, alle AFP-Serumspiegel) [7]

	Ramucirumab N = 277 (n (%))	Placebo N = 276 (n (%))
Jegliches Medikament aus der Liste	267 (96,4)	256 (92,8)
„Granulocyte-Colony Stimulating Factor“ / „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“	1 (0,4)	2 (0,7)
Albumin	29 (10,5)	16 (5,8)
Analgetika	185 (66,8)	185 (67,0)
Antibiotika	101 (36,5)	76 (27,5)
Antiemetika	36 (13,0)	36 (13,0)
Antihypertensiva	223 (80,5)	201 (72,8)
Antikoagulantien / Antithrombotika	50 (18,1)	44 (15,9)
Antimykotika	7 (2,5)	9 (3,3)
Appetitanreger	23 (8,3)	21 (7,6)
Erythropoietine	1 (0,4)	0
Medikamente für Enzephalopathie	65 (23,5)	55 (19,9)
Virostatika	74 (26,7)	62 (22,5)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen	22 (7,9)	17 (6,2)

	Ramucirumab N = 277 (n (%))	Placebo N = 276 (n (%))
Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie.		

Eine separate und etwas detailliertere Auswertung für Patienten der RCT REACH mit Alpha-Fetoprotein (AFP) Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml findet sich in Tabelle 3-4. Im Folgenden wird als terminus technicus für „AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml“ die Schreibweise „AFP ≥ 400 ng/ml“ oder „AFP_{high}“ verwendet.

Für eine Spezifizierung der Vertreter innerhalb der genannten pharmakologischen Klassen sei auf die Originaltabelle verwiesen.

Tabelle 3-4: In Patienten der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH AFP_{high} Safety-Population) [8]

	Ramucirumab N = 119 (n (%))	Placebo N = 128 (n (%))
Jegliches Medikament	119 (100,0)	127 (99,2)
„Granulocyte-Colony Stimulating Factor“ / „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“	0 (0,0)	1 (0,8)
Analgetika	80 (67,2)	91 (71,1)
Antibiotika	40 (33,6)	31 (24,2)
Antidiarrhoika	29 (24,4)	31 (24,2)
Antiemetika	43 (36,1)	47 (36,7)
Antihämorrhagika	10 (8,4)	9 (7,0)
Antihypertensiva	72 (60,5)	72 (56,3)
Antikoagulantien / Antithrombotika	11 (9,2)	20 (15,6)
Antimykotika	1 (0,8)	2 (1,6)
Appetitanreger	7 (5,9)	10 (7,8)
Ausgewählte dermatologische Produkte	12 (10,1)	7 (5,5)
Benzodiazepine	26 (21,8)	30 (23,4)
Diuretika	63 (52,9)	46 (35,9)
Erythropoietin stimulierende Agentien	1 (0,8)	0 (0,0)
H ₁ -Antagonisten	14 (11,8)	21 (16,4)
Knochenmodifizierende Agentien	6 (5,0)	8 (6,3)
Magensäurehemmer (H ₂ -Antagonisten und Protonen-pumpeninhibitoren)	76 (63,9)	67 (52,3)
Nahrungsergänzungsmittel (Vitamin B6)	8 (6,7)	11 (8,6)
Stomatologika	8 (6,7)	4 (3,1)
Systemische Corticosteroide	26 (21,8)	25 (19,5)

	Ramucirumab N = 119 (n (%))	Placebo N = 128 (n (%))
Virostatika	42 (35,3)	41 (32,0)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen (jegliche Transfusion)	10 (8,4)	11 (8,6)
Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie.		

Den Tabellen ist zu entnehmen, dass in der RCT REACH (Tabelle 3-3) bzw. in der Subpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml der RCT REACH (Tabelle 3-4) die in der europäischen Leitlinie [6] empfohlenen pharmakologischen Therapieoptionen eingesetzt wurden, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Die eingesetzten Wirkstoffklassen entsprechen auch den für den deutschen Versorgungskontext berichteten pharmakologischen Therapieoptionen ([4], siehe auch Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2)).

REACH-2

In der RCT REACH-2 wurde allen Patienten im Einklang mit lokalen Standards und nach Maßgabe des Arztes BSC angeboten (Tabelle 3-5) [9]. Die Behandlung und das Management einer chronischen Virushepatitis erfolgten ebenfalls im Einklang mit lokalen Standards bzw. nach Maßgabe des Arztes. Für Patienten mit chronischer Virushepatitis B oder C konnte eine antivirale Behandlung vor und / oder während des Behandlungszyklus in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Reaktivierung zu reduzieren [9].

Tabelle 3-5: In der RCT REACH-2 eingesetzte, ausgewählte supportive Therapeutika bzw. Begleitmedikationen sowie nicht-medikamentöse supportive Maßnahmen (REACH-2 Safety-Population) [9]

	Ramucirumab N = 197 (n (%))	Placebo N = 95 (n (%))
Jegliches Medikament	195 (99,0)	91 (95,8)
„Granulocyte-Colony Stimulating Factor“ / „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“	4 (2,0)	0 (0,0)
Analgetika	137 (69,5)	60 (63,2)
Antibiotika	82 (41,6)	29 (30,5)
Antidiarrhoika	41 (20,8)	19 (20,0)
Antiemetika	59 (29,9)	23 (24,2)
Antihämorrhagika	16 (8,1)	5 (5,3)
Antihypertensiva	138 (70,1)	45 (47,4)
Antikoagulantien / Antithrombotika	35 (17,8)	22 (23,2)
Appetitanreger	10 (5,1)	2 (2,1)
Ausgewählte dermatologische Produkte	23 (11,7)	7 (7,4)
Benzodiazepine	45 (22,8)	8 (8,4)

	Ramucirumab N = 197 (n (%))	Placebo N = 95 (n (%))
Diuretika	107 (54,3)	33 (34,7)
H ₁ -Antagonisten	38 (19,3)	11 (11,6)
Hepatitis Behandlung	53 (26,9)	24 (25,3)
Knochenmodifizierende Agentien	17 (8,6)	8 (8,4)
Magensäurehemmer (H ₂ -Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren)	116 (58,9)	43 (45,3)
Mannitol	1 (0,5)	1 (1,1)
Mykolytika	4 (2,0)	3 (3,2)
Nahrungsergänzungsmittel (Vitamin B6)	10 (5,1)	6 (6,3)
Stomatologika	17 (8,6)	2 (2,1)
Systemische Corticosteroide	49 (24,9)	17 (17,9)
Virostatika	56 (28,4)	25 (26,3)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen (jegliche Transfusion)	18 (9,1)	9 (9,5)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen (palliative Radiotherapie)	7 (3,6)	2 (2,1)
Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie.		

Der Tabelle 3-5 ist zu entnehmen, dass in der RCT REACH-2 die in der europäischen Leitlinie [6] empfohlenen pharmakologischen Therapieoptionen eingesetzt wurden, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Die eingesetzten Wirkstoffklassen entsprechen auch den für den deutschen Versorgungskontext berichteten pharmakologischen Therapieoptionen [4].

Wie anhand der in den REACH-Studien verwendeten supportiven Therapeutika bzw. Begleitmedikationen (z. B. Analgetika, Antibiotika, Diuretika) und nicht-medikamentösen supportiven Maßnahmen (z. B. Transfusionen) ersichtlich ist, wurden die von Trojan und Kollegen (2017 und 2018) beschriebenen Symptome und Komplikationen des HCC patientenindividuell und bestmöglich supportiv so behandelt, wie es auch für den deutschen Versorgungskontext üblich ist [3, 4].

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.

Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 diente die Niederschrift des Beratungsgesprächs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsnummer 2017-B-056 [1] und 2018-B-103 [2]) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss. Weiterhin wurde eine bibliographische Literaturrecherche in Medline durchgeführt (Suchalgorithmus: Best supportive care hepatocellular carcinoma German; filters activated: Published in the last 5 years); diese Recherche lieferte allerdings nur zwei Publikationen aus den Jahren 2013 / 2014, die sich schwerpunktmäßig *nicht* mit BSC beschäftigten [10, 11]. Die Delphi-Befragung von Trojan *et al.* (2017) und die sich anschließende Vollpublikation waren dem pharmazeutischen Unternehmer anderweitig bekannt [3, 4].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-056). 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2018-B-103). 2018.
3. Trojan, J., Berg, T., Buggisch, P., Schott, E., Tamm, I. et al. Beste supportive Behandlung bei Patienten mit therapie-refraktärem, hepatozellulären Karzinom (HCC)–Ergebnisse einer Delphi-Studie. Zeitschrift für Gastroenterologie 2017; 55(08): KV 263.
4. Trojan, J. Supportive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom. Der Onkologe 2018; 24(9): 720-724.
5. Leitlinienprogramm Onkologie, L. S3 Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms - Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013.
6. EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69(1): 182-236.
7. ImClone LLC. I4T-IE-JVBF (CP12-0919; REACH) Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2014.

8. Eli Lilly and Company Zusatzanalysen für die RCT REACH (AFP_{high}). 2019.
9. Eli Lilly and Company JVDE (REACH-2) Clinical Study Report. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018.
10. Goebel, T., Blondin, D., Kolligs, F., Bolke, E., Erhardt, A. Aktuelle Therapie des hepatozellulären Karzinoms unter besonderer Berücksichtigung neuer und multimodaler Therapiekonzepte [Current therapy of hepatocellular carcinoma with special consideration of new and multimodal treatment concepts]. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138(27): 1425-30.
11. Mahnken, A. H. Transarterielle ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms [Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma]. Radiologe 2014; 54(7): 685-93.

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.

Pathophysiologie

Das HCC (Leberzellkarzinom, Leberzellkrebs [1]) ist eine primäre maligne Neoplasie der Leber und tritt vorwiegend bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Leberzirrhose auf. Es wird angenommen, dass das HCC von hepatischen Stammzellen ausgeht [2].

Bei HCC handelt es sich um eine seltene Krankheit („Orphan Disease“, ORPHA-Nummer 88673), d. h. um eine Erkrankung mit einer Prävalenz von $\leq 5/10.000$ (Prävalenz in Europa laut Orphanet Report Series 10/100.000 [3]).

Das HCC repräsentiert zwischen 64% und 80% aller Fälle von primärem Leberkrebs [1, 4]; seine Pathophysiologie ist nicht abschließend geklärt [2]. Bei der Entstehung des HCC handelt es sich um einen komplexen, mehrstufigen Prozess. Auf zellulärer Ebene beinhaltet dieser Prozess eine anhaltende, entzündliche Schädigung, einschließlich Nekrose und Regeneration von Hepatozyten, in Kombination mit fibrotischer Ablagerung. Auf genetischer Ebene ist das HCC gekennzeichnet durch eine Akkumulation von genomischen Veränderungen in Form von „Passenger“- und Treibermutationen sowie einer Amplifikation von Genen; hinzu kommen epigenetische Modifikationen [5, 6]. Dies erklärt auch die große genetische Heterogenität des HCC [5, 7].

Risikofaktoren

In Deutschland sind ein Alkoholabusus bzw. eine chronische Hepatitis C Virusinfektion die häufigsten Ursachen für Leberzirrhose als dem Hauptrisikofaktor für maligne Erkrankungen der Leber. Aber auch nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen erhöhen das Risiko für HCC (Abbildung 3-1); letztere können unter anderem in Folge eines Diabetes mellitus bzw. eines metabolischen Syndroms auftreten, welches seinerseits sehr häufig durch Adipositas ausgelöst wird. Auch eine chronische Hepatitis B Virusinfektion stellt einen Risikofaktor für HCC dar, auch ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose. Wie bei vielen anderen Krebsarten erhöht Rauchen ebenfalls das Erkrankungsrisiko [1, 5]. Die langjährige Anwendung von Androgenen, insbesondere ihr missbräuchlicher Einsatz (beispielsweise beim Bodybuilding), stellt ebenfalls einen Risikofaktor für HCC dar [8]. Aflatoxin B1, das in verschimmelten Lebensmitteln enthalten ist, ist heutzutage vor allem in weniger entwickelten Ländern ein relevanter Risikofaktor.

Nicht zuletzt können hereditäre Stoffwechselerkrankungen (z. B. Hämochromatose) das Erkrankungsrisiko erhöhen [1, 5].

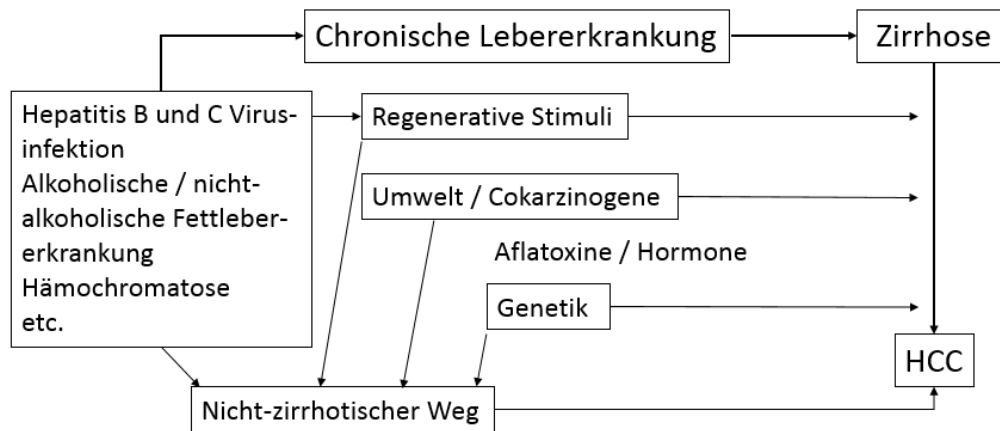


Abbildung 3-1: Pathobiologie des HCC (modifiziert nach [2])

Abkürzung: HCC: Hepatozelluläres Karzinom.

Natürlicher Verlauf

Das HCC weist meist einen sehr schweren Verlauf auf, der sich in hohen Mortalitätsraten widerspiegelt. Zudem verläuft die Erkrankung bei jedem Patienten individuell unterschiedlich, da die zugrundeliegende chronische Lebererkrankung komplex mit der Tumorbilogie interagiert [9].

Das HCC kann als einzelner Tumor oder als multiple kleine Tumorknoten in der Leber beginnen [10]; der natürliche Krankheitsverlauf ist typischerweise durch lokales Wachstum, intrahepatische Ausbreitung und schließlich Metastasierung in andere Organe gekennzeichnet [2].

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Abgesehen von der mit dem Alter ansteigenden Inzidenz des HCC (siehe Abschnitt 3.2.3) gibt es keine altersspezifischen Besonderheiten des HCC [11].

Männer erkranken deutlich häufiger an einem HCC als Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenzrate bzw. die altersstandardisierte Mortalitätsrate von Männern zu Frauen betrug auf globaler Ebene (1990 bis 2015) 2,5 bzw. 2,8; die altersstandardisierte DALY-Rate (durch Krankheit verlorene Lebensjahre) von Männern zu Frauen betrug im gleichen Zeitraum 3,1). Ansonsten existieren keine geschlechtsspezifischen Besonderheiten des HCC [11].

In Deutschland entwickeln einer von 82 Männern und eine von 190 Frauen im Laufe ihres Lebens einen bösartigen Lebertumor. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Männer liegen bei circa 14% und diejenigen für Frauen bei circa 11%. Laut Robert Koch Institut entstehen etwa 64% der bösartigen Lebertumoren aus Leberzellen (hepatozelluläres Karzinom) und 25% aus Zellen der intrahepatischen Gallengänge (Cholangiokarzinom). Bei Männern liegt der Anteil der hepatozellulären Karzinome höher als bei Frauen [1].

Anerkannte Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien

ICD-10-Code

Der Code für das HCC laut ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist **C22.0** (Tabelle 3-6) [12].

Tabelle 3-6: Bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (modifiziert nach [13])

C22.- Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
Exklusive: Gallenwege ohne nähere Angaben (C24.9) Sekundäre bösartige Neubildung der Leber (C78.7)
C22.0 Leberzellkarzinom
Inklusive Carcinoma hepatocellulare
C22.1 Intrahepatisches Gallengangskarzinom
Inklusive Cholangiokarzinom
C22.2 Hepatoblastom
C22.3 Angiosarkom der Leber
Inklusive Kupffer-Zell-Sarkom
C22.4 Sonstige Sarkome der Leber
C22.7 Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber
C22.9 Leber, nicht näher bezeichnet

Staging Systeme für Patienten mit HCC

Die prognostische Bewertung ist ein entscheidender Schritt im Management von Patienten mit HCC. Da die meisten Patienten mit HCC an einer assoziierten Lebererkrankung leiden, sollte die prognostische Bewertung nicht nur die Charakteristika des Tumors / der Tumoren berücksichtigen, sondern auch das Ausmaß der Leberfunktionsstörung. Darüber hinaus hat das Vorliegen von tumorbedingten Symptomen durchgängig einen negativen Effekt auf das Überleben gezeigt [5].

Für Patienten mit HCC sind zahlreiche Staging Systeme entwickelt worden; relevant und extern evaluiert sind die Staging Systeme Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC); Cancer of the Liver Italian Program (CLIP); Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire; Tumour, Node, Metastasis (TNM); Chinese University Prognostic Index; Japanese Integrated Staging; Taipei Integrated Scoring System; und das kürzlich eingeführte Hong Kong Liver Cancer Staging System [5]. Jedes dieser Staging Systeme schließt Variablen ein, die einen oder mehrere prognostische Faktoren (siehe dazu [14] und [15]) in ihrer jeweiligen Ausprägung berücksichtigen [14].

Anders als die meisten anderen Neoplasien wird HCC nicht (ausschließlich) nach dem TNM Staging System, sondern nach dem BCLC Staging System klassifiziert; letzteres wird sowohl von europäischen als auch von amerikanischen Leitlinien für die klinische Praxis empfohlen [16].

BCLC Staging System

Das BCLC Staging System wurde umfassend validiert [5] und ist anwendbar auf alle Stadien des HCC [14].

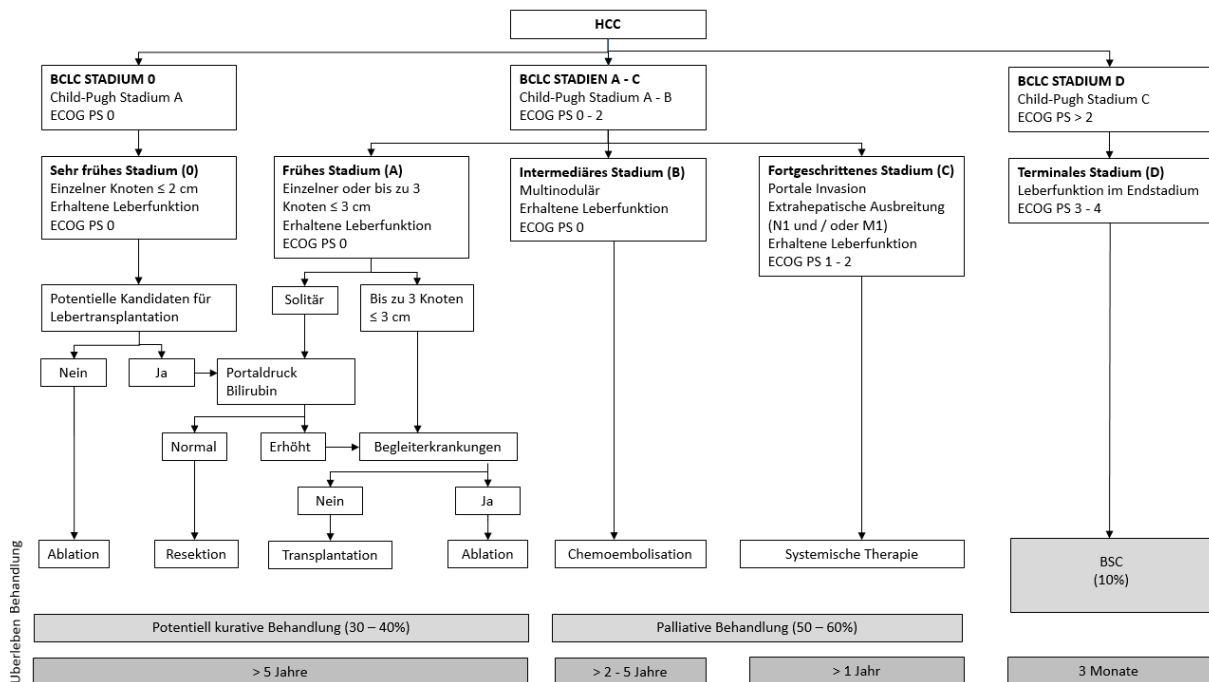


Abbildung 3-2: BCLC Staging System

(modifiziert nach [16] und [5])

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 Metastase; N1: N1 Lymphknoten.

Das BCLC Staging System berücksichtigt wichtige klinische Merkmale mit bekannter prognostischer Bedeutung für das HCC, unter anderem die Leberfunktion (Child-Pugh Stadium), die Tumorlast (Anzahl und Ausdehnung der Herde, extrahepatische Ausbreitung und / oder Gefäßinvasion) und den Allgemeinzustand des Patienten (ECOG PS)[17].

Das BCLC Staging System ordnet Patienten aufgrund dieser klinischen Charakteristika fünf Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose zu und weist jeder Subgruppe (jedem Stadium) eine spezifische Behandlung zu [16]:

Patienten mit HCC im **Frühstadium** (BCLC 0 oder A (weitere Informationen zu diesem Staging System befinden sich im folgenden Abschnitt), circa 30 - 40% der Patienten bei Erst-diagnose) weisen eine solitäre Läsion oder bis zu drei kleine Tumorknoten („multinodulär“)

auf, die im Durchmesser kleiner als 3 cm sind (ohne makrovaskuläre Invasion bzw. extrahepatische Ausbreitung); die Leberfunktion dieser Patienten ist erhalten (Abbildung 3-2). Diese Patienten sind für potenziell kurative chirurgische Therapien geeignet (z. B. Resektion, Transplantation oder lokale Ablation). Solche Eingriffe ermöglichen mediane Überlebensraten von 60 Monaten und mehr, im Vergleich zu 36 Monaten ohne Behandlung [16].

Patienten im **intermediären Stadium** (BCLC B, circa 20% der Patienten) sind durch große, multifokale Tumoren, erhaltene Leberfunktion und die Abwesenheit von tumorbedingten Symptomen, Gefäßinvasion bzw. extrahepatischer Ausbreitung charakterisiert. Diese Patienten sind für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) geeignet und erreichen typischerweise ein medianes Überleben von 26 Monaten [16].

Das HCC neigt meist erst im **fortgeschrittenen Stadium** (BCLC C, circa 40% der Patienten bei Erstdiagnose) zu lokal infiltrativem oder organüberschreitendem Wachstum ohne oder mit Fernmetastasierung [18]. Die Patienten in diesem Stadium leiden unter milden krebsbedingten Symptomen (ECOG PS 1 – 2); sie profitieren von einer systemischen Therapie (beispielsweise mit Sorafenib), die das mediane Überleben um etwa drei Monate (von acht auf elf Monate) verlängert [5, 16]. Lenvatinib erwies sich als weitere systemische Therapieoption in der Erstlinie im Vergleich zu Sorafenib als nicht unterlegen [19]

Wie oben bereits dargestellt, sind die Therapieoptionen für Patienten nach einem Progress unter einem Proteinkinase-Inhibitor (Sorafenib, Lenvatinib) äußerst limitiert. Solche Patienten im **terminalen Stadium** (BCLC D, circa 10% der Patienten) weisen eine schlechte Leberfunktion und / oder ausgeprägte krebsbedingte Symptome auf (ECOG PS > 2). Als Therapieoption stand in Deutschland lange Zeit nur noch die patientenindividuelle Linderung von Krankheitssymptomen und die Verbesserung der Lebensqualität (BSC) zur Verfügung [5, 16]. Das mediane Überleben im terminalen Stadium beträgt unter BSC circa drei Monate [5]. Zu den neuen Therapieoptionen für die Zweitlinie, Regorafenib [19] und Cabozantinib [20], siehe Abschnitt 3.2.2.

Das BCLC Staging System ist beim hepatozellulären Karzinom das meistgenutzte Staging System [5]; es kam auch in den REACH-Studien zum Einsatz.

TNM Staging System (8. Auflage)

Das TNM Staging System beschreibt die **anatomische Ausbreitung** von malignen soliden Tumoren und basiert auf drei TNM Kategorien,

- der Ausbreitung und der Lokalisation des Primärtumors (T),
- dem Fehlen oder Vorliegen und der Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (N) sowie
- dem Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen (M) [21].

Im Allgemeinen ist das TNM Staging System das am weitesten verbreitete und international akzeptierte Tumor Staging System für solide Tumoren und wird unter anderem von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet. Anders als die meisten anderen soliden Neoplasien wird HCC aber *nicht* nach dem TNM Staging System klassifiziert [16]. Dies liegt unter anderem daran, dass sich die meisten Patienten mit HCC keiner Operation unterziehen [14] und so keine klinische Klassifikation des Tumors vorgenommen werden kann.

In den REACH-Studien wurde demgemäß das TNM Staging System nicht verwendet; allerdings entspricht die anatomische Ausbreitung N1 bzw. M1 (entsprechend den TNM Stadien IVa bzw. IVb [15]) der extrahepatischen Ausbreitung und damit dem fortgeschrittenen Stadium des HCC im Sinne des BCLC Staging Systems (BCLC C).

Child-Pugh Score

Der Child-Pugh Score [22] dient der einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose in unterschiedliche Stadien (Tabelle 3-8), basierend auf dem Schweregrad der krankheitsspezifischen Symptome (Tabelle 3-7) [8]. Dieser Score kann als Staging System interpretiert werden, das nur Aspekte der Leberfunktion bewertet [14].

Tabelle 3-7: Child-Pugh Score – erfasste Parameter und Zuteilung von Punkten für die jeweilige Ausprägung des Parameters [8]

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin in g/dl	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin in mg/dl (µmol/l)	< 2,0 (< 35)	2,0 – 3,0 (35 – 50)	> 3,0 (> 50)
Bilirubin bei PBC und PSC in mg/dl (µmol/l)	< 4,0 (< 70)	4 – 10 (70 – 170)	> 10,0 (> 170)
Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
bzw. INR	≤ 1,70	1,71 - 2,20	> 2,20
Aszites in der Sonographie	kein	mittelgradig	massiv
Grad der Enzephalopathie	kein	1 – 2	3 – 4

Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; INR: International Normalized Ratio; l: Liter; mg: Milligramm; PBC: Primär biliäre Cholangitis; PSC: Primär sklerosierende Cholangitis; µmol: Mikromol.

Tabelle 3-8: Child-Pugh Score - Einteilung nach Stadien und entsprechende 1-Jahres-Überlebensrate [8]

Stadium	Punktzahl	1-Jahres-Überlebensrate
Child-Pugh A	5 – 6	ca. 100%
Child-Pugh B	7 – 9	ca. 85%
Child-Pugh C	10 – 15	ca. 35%

Der Child-Pugh Score weist nur einen geringen prognostischen Wert auf; er erfasst nämlich keine Ereignisse, die eine Lebererkrankung im Endstadium anzeigen können (z. B. Nierenversagen, spontane bakterielle Peritonitis, Hyponatriämie, rezidivierende Enzephalopathie und Mangelernährung) und die eine Transplantation erforderlich machen [5].

Der Child-Pugh Score ist Bestandteil des BCLC Staging Systems und wurde somit auch in den REACH-Studien berücksichtigt: Das Child-Pugh Stadium A entspricht dem BCLC Stadium 0, die Child-Pugh Stadien A – B definieren gemeinsam mit dem ECOG PS die BCLC Stadien A – C, und ein Child-Pugh Stadium C entspricht dem BCLC Stadium D (Abbildung 3-2).

ECOG Performance Status

Beim ECOG PS handelt es sich um eine vom Arzt zu beantwortende Ratingskala für die Funktionsfähigkeit des Patienten, die von Grad 0 (voll aktiv) bis Grad 5 (tot) reicht:

- 0: Voll aktiv, uneingeschränkte Leistungsfähigkeit wie vor der Erkrankung
- 1: Eingeschränkt bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; fähig zu leichter körperlicher Arbeit bzw. zu Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit)
- 2: Gehfähig und fähig zur Selbstversorgung, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3: Nur fähig zu begrenzter Selbstversorgung; mehr als 50% der Wachzeit an Stuhl oder Bett gebunden
- 4: Völlig pflegebedürftig, nicht fähig zur Selbstversorgung; völlig an Stuhl oder Bett gebunden
- 5: Tot [23].

Der ECOG PS wird häufig in onkologischen Studien verwendet, um die Funktionsfähigkeit von Patienten während der Behandlung zu beurteilen [17].

Der ECOG PS ist eine Komponente des BCLC Staging Systems und wurde somit auch in den REACH-Studien berücksichtigt: Ein ECOG PS von 0 entspricht dem BCLC Stadium 0; ein ECOG PS von 0 – 2 definiert gemeinsam mit den Child-Pugh Stadien A – B die BCLC Stadien A – C; und schließlich entspricht ein ECOG PS von 3 – 4 dem BCLC Stadium D (Abbildung 3-2).

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst - im Einklang mit der Fachinformation - erwachsene 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.

Alpha-Fetoprotein (Alpha-1-Fetoprotein) ist ein Vertreter der Serum-Albumine; während der fetalen und der perinatalen Periode fungiert AFP vorwiegend als Transportprotein für diverse Ionen und Moleküle im Serum (Kupfer und Nickel, Fettsäuren, Bilirubin etc.). Eine Besonderheit des AFP besteht darin, dass es einige Wochen nach der Geburt nur noch in äußerst geringen Mengen gebildet wird und im Serum fast nicht mehr nachweisbar ist (< 10 ng/ml). Die Mechanismen, mittels derer die Produktion von AFP bei Patienten mit HCC reaktiviert wird, sind nicht aufgeklärt. Etwa 50% der hepatozellulären Tumoren sezernieren AFP [24].

Bei Patienten mit HCC weisen erhöhte (> 200 ng/ml) AFP-Serumspiegel unter anderem eine positive Assoziation zur Tumorgroße, zu einer geringen zellulären Differenzierung und zum Vorliegen einer vaskulären Invasion auf [25, 26]. Die AFP-Serumspiegel steigen während des Tumorprogresses an [27], und die höchsten Werte treten bei Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren auf (und auch bei Vorliegen einer HBV-Infektion) [27, 28].

Ein AFP-Wert von 20 ng/ml wird im Allgemeinen als pathologische Schwelle verwendet; ein Wert von mehr als 400 ng/ml wird generell als zuverlässiger Parameter für die Diagnose des HCC angesehen [24] (in der Regel aber als ergänzendes Verfahren zur Sonographie). Laut europäischer Leitlinie sind Schwellenwerte von > 200 ng/ml und / oder > 400 ng/ml prognostische Faktoren für schlechte Outcomes in der klinischen Forschung [29].

In einer prospektiven Studie mit mehr als 2.500 Patienten untersuchten Hsu und Kollegen (2015) die Eignung des AFP für die Prognose von Patienten mit HCC (basierend auf einem Propensity Score Modell); die Forscher fanden, dass AFP-Werte von 20 ng/ml und 400 ng/ml die zuverlässigsten Schwellenwerte für die Prognose des langfristigen Überlebens darstellen. Kaplan-Meier-Analysen der Überlebenszeit in Abhängigkeit von den AFP-Serumspiegeln zu Baseline zeigten, dass höhere AFP-Werte mit einem kürzeren Überleben assoziiert waren (Abbildung 3-3). Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Unterschiede im Überleben für alle paarweisen Vergleiche beobachtet (AFP < 20 versus 20 - 200; AFP 200 - 400 versus 400 - 1.000; AFP 400 - 1.000 versus > 1.000 ng/ml), mit Ausnahme der Untergruppen von AFP 20 - 200 ng/ml und AFP 200 - 400 ng/ml ($p = 0,911$) [30]. Diese Daten stimmen mit denen aus mehreren klinischen Studien überein, die eine ungünstigere Prognose bei Patienten mit hohen AFP-Serumspiegeln zu Baseline (≥ 400 ng/ml) belegten [31-34].

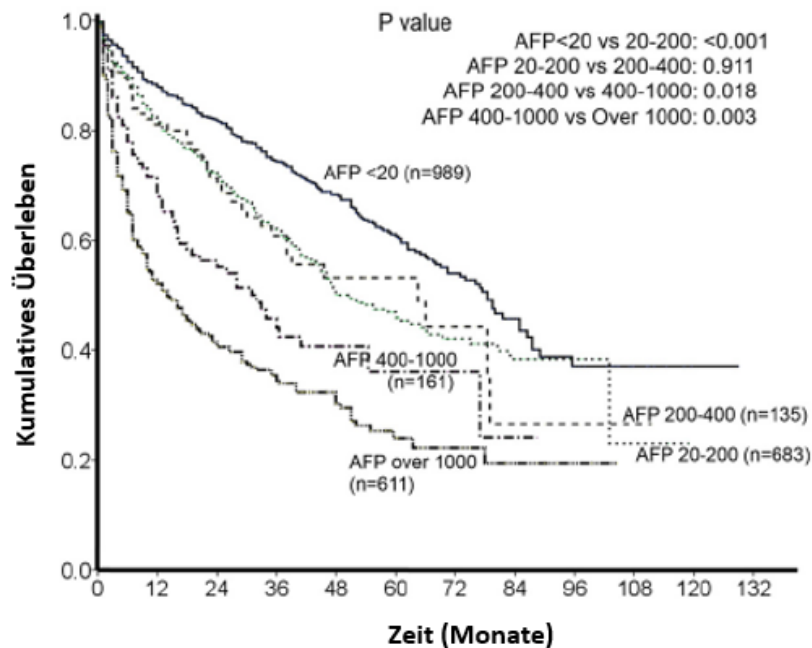


Abbildung 3-3: Überlebenszeitanalysen für Patienten mit verschiedenen AFP-Serumspiegeln zu Baseline [30]

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; n: Anzahl; p: p-Wert.

Anmerkungen: Es gab statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen Patientengruppen mit Ausnahme der Patienten mit AFP-Serumspiegeln von 20 bis 200 ng/ml und von 200 bis 400 ng/ml.

Ohne Behandlung beträgt das mittlere Gesamtüberleben von Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml, nach vorausgegangener Therapie mit Sorafenib (d. h. im terminalen Stadium), circa drei [5] bis vier Monate [31, 32, 35, 36].

Hennenfent et al. (2017) führten eine retrospektive Analyse von insgesamt 370 neu diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenem HCC durch, die mit Sorafenib (n = 217) bzw. BSC (n = 153) behandelt worden waren. Zu Baseline hatten 45,1% der Patienten erhöhte AFP-Serumspiegel (> 400 ng/ml). Die Patienten der Sorafenib-Kohorte hatten ein statistisch signifikant längeres medianes Gesamtüberleben als die der BSC-Kohorte (29,6 versus 19,7 Wochen, $p = 0,048$). Das Gesamtüberleben für Patienten der Sorafenib-Kohorte im Vergleich zu dem der BSC-Kohorte betrug für AFP ≤ 400 ng/ml 45,1 versus 25,3 Wochen ($p = 0,128$) und für AFP > 400 ng/ml 25,3 versus 13,1 Wochen ($p = 0,197$). Diese Daten zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittenem HCC und AFP > 400 ng/ml zu Baseline im Vergleich zu Patienten mit AFP ≤ 400 ng/ml zu Baseline eine ungünstigere Prognose haben [37].

Von daher handelt es sich bei der Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und erhöhten AFP-Serumspiegeln zu Baseline (≥ 400 ng/ml), nach vorausgegangener Therapie mit Sorafenib (d. h. im terminalen Stadium), um Patienten mit einer ausgesprochen ungünstigen Prognose [38].

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.

Llovet et al. (2016) haben die zu schließenden Wissenslücken (Epidemiologie, molekulare Pathogenese etc.) und den ungedeckten medizinischen Bedarf bezüglich des fortgeschrittenen HCC tabellarisch zusammengestellt. Zu letzterem gehört auch die Entwicklung neuer, wirksamerer Medikamente, sowohl für die Erst- als auch für die Zweitlinien-Therapie [16]. Dieser ungedeckte Bedarf, speziell in der Zweitlinie, wird auch in Publikationen aus dem Jahr 2019 noch gesehen [38].

Bei HCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung („Orphan Disease“, ORPHA-Nummer 88673), d. h. um eine Erkrankung mit einer Prävalenz von $\leq 5/10.000$ (Prävalenz des HCC in Europa laut Orphanet Report Series 10/100.000 [3]). Die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen kann mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden sein, die auf die niedrige Prävalenz und den oft schweren Verlauf vieler seltener Erkrankungen zurückzuführen sind. Kleine und heterogene Patientenpopulationen sowie Probleme bei der Patientenrekrutierung (besonders vor dem Hintergrund einer parallelen Entwicklung anderer Wirkstoffe) können zusätzliche Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Medikamenten für seltene Erkrankungen bereiten [39]. Bei den meisten Patienten mit HCC wird die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [40]; die Prognose dieser Patienten ist sehr ungünstig [41]. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit tumorbedingten Symptomen, makroviskulärer Invasion oder extrahepatischer Ausbreitung beträgt etwa 6 Monate [7].

Die Prognose der Patienten mit HCC wird aber nicht nur vom Tumorleiden, sondern maßgeblich von der dem HCC zugrundeliegenden Lebererkrankung (Leberzirrhose) bestimmt [42, 43]. Häufig versterben die Patienten an einer dekompensierten Leberfunktion aufgrund der Leberzirrhose. Das Tumorgeschehen selbst trägt ebenfalls zur Verschlechterung der Leberfunktion bei, indem die fortschreitende Tumorerkrankung auf komplexe Weise mit der Leberzirrhose interagiert und dadurch das Risiko eines Leberversagens erhöht. Der Erhalt der Leberfunktion sollte bei jeder tumorgerichteten Therapie im Vordergrund stehen. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, dass die Behandlung des HCC möglichst nicht zur Verschlechterung der Leberfunktion beiträgt. Leider sind alle vorhandenen Therapieoptionen mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Lebertoxizität assoziiert. Dies trifft sowohl auf die lokoregionären Therapien als auch auf die relativ toxischen Proteinkinase-Inhibitoren zu. Dies führt dazu, dass diese Therapien bei der nicht mehr kurativ zu behandelnden HCC-Erkrankung entweder gar nicht mehr zum Einsatz kommen oder nicht mit der erforderlichen Dauer bzw. Intensität. Da

viele dieser Therapien aber mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert sind, wird der Einsatz dieser Therapien in geeigneter Sequenz aktuell als zentrale therapeutische Herausforderung bei Patienten mit einem HCC angesehen [44]. Besser verträgliche Therapieoptionen wie Ramucirumab können eine therapeutische Lücke füllen, da sie anders als die vorhandenen Verfahren und Medikamente, deren Einsatz mehr oder weniger stark durch ihre Lebertoxizität limitiert wird, auch bei Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC eingesetzt werden können und dadurch eine Verbesserung der Prognose erzielen.

Die zugrundeliegende Lebererkrankung schränkt wie beschrieben die Therapiemöglichkeiten stark ein, da sich lebertoxische Medikamente / Tumorthérapien in diesem Setting häufig verbieten. Das fortgeschrittene HCC gilt darüber hinaus als therapieresistente Malignität und als solche als schwer zu behandeln. In den frühen, kurativen Stadien gab es in den letzten Jahrzehnten mit den operativen Verfahren und der Lebertransplantation große Fortschritte. Mit der Entwicklung lokoregionärer Therapieverfahren (z. B. lokal-ablative Therapien und Embolisationstherapien) seit den 60iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts standen auch wirksame, leberspezifische Verfahren für Patienten im intermediären Krankheitsstadium (BCLC B) zur Verfügung. Im Gegensatz dazu waren die Fortschritte für Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC (BCLC C) gering. Erst 2007 wurde die erste Systemtherapie beim HCC zugelassen, seitdem kamen weitere hinzu. Die aktuell verfügbaren systemischen Therapien, die alle aus der Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren stammen, weisen klinische Vorteile auf. Die Verbesserungen der Outcomes durch die Proteinkinase-Inhibitoren sind aber moderat [41], während ihr Einsatz durch ihre signifikante Toxizität limitiert wird [38].

Daher sollten neue Medikamente zur Behandlung des HCC nicht nur wirksam, sondern auch wenig toxisch sein [45], insbesondere wenig lebertoxisch.

Der Goldstandard für Patienten mit fortgeschrittenem HCC in der Erstlinien-Therapie war mehr als zehn Jahre lang Sorafenib, ein niedermolekularer Proteinkinase-Inhibitor [46]. Kürzlich wurde mit Lenvatinib ein weiterer niedermolekularer Proteinkinase-Inhibitor für die Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassen [47]. Unter Proteinkinase-Inhibitoren tritt ein Progress meist aufgrund von erworbenen Resistenzen des Tumorgewebes gegen diese Wirkstoffe auf [38], und zur Behandlung des unter Proteinkinase-Inhibitoren progredierten HCC werden weitere therapeutische Optionen dringend gefordert [48].

Regorafenib erhielt im Jahr 2017 in der EU die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden; in Deutschland wählte der pharmazeutische Unternehmer für Regorafenib [49] das „Opt out“. Im Jahr 2018 erhielt Cabozantinib in der EU ebenfalls die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden [50]. Bei diesen beiden Wirkstoffen handelt es sich ebenfalls um Proteinkinase-Inhibitoren mit stark überlappenden Toxizitäten im Vergleich zu Sorafenib.

HCC ist eine therapieresistente Malignität und als solche schwer zu behandeln. Obwohl die vorhandenen systemischen Therapien (Proteinkinase-Inhibitoren) klinische Vorteile aufweisen, sind Verbesserungen der Outcomes unter ihnen moderat [41]; Proteinkinase-Inhibitoren weisen eine signifikante Toxizität auf [38].

Zu den charakteristischen Unerwünschten Ereignissen unter Proteinkinase-Inhibitoren (in den Kategorien häufig, schwerwiegend und schwer) gehören Müdigkeit, Diarrhoe, Hypertonie und das Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom nach MedDRA) [46, 47, 51]. Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 / 4 treten bei etwa zwei Dritteln der Patienten unter Proteinkinase-Inhibitoren auf [52]. Typischerweise benötigen mehr als ein Drittel der Patienten vorübergehende Unterbrechungen der Behandlung oder eine Dosisreduktion der verwendeten Proteinkinase-Inhibitoren [46, 47]. Auch Behandlungsabbrüche aufgrund der Toxizität der Proteinkinase-Inhibitoren sind häufig [38].

Für die beiden in der Zweitlinien-Therapie des HCC zugelassenen Wirkstoffe Regorafenib und Cabozantinib sind in den Fachinformationen ausführliche Angaben zur Sicherheit verfügbar. Laut Fachinformation von Cabozantinib sind die häufigsten Unerwünschten Ereignisse jeglichen Grades ($\geq 25\%$ der Patienten) Diarrhö, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Erschöpfung, Appetitabnahme, Hypertonie und Übelkeit [51]. Die häufigsten schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse ($\geq 1\%$) bei Patienten mit HCC umfassen hepatische Enzephalopathie, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Asthenie und Diarrhö [51]. Ähnlich wie bei den anderen Proteinkinase-Inhibitoren treten unter Cabozantinib Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 / 4 in etwa zwei Dritteln der Patienten auf; sie umfassen das palmar-plantare Erythrodyssäthesie-Syndrom, Hypertonie, Transaminasen erhöht und Fatigue [52]. Zahlen zu Unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten, werden in der Fachinformation von Cabozantinib nicht erwähnt [51]. Cabozantinib interagiert mit dem Protein des c-MET Proto-Onkogens, dem Protein des RET Proto-Onkogens und dem VEGFR2 [53]; allerdings ist das Sicherheitsprofil von Cabozantinib dem von VEGFR-Proteinkinase-Inhibitoren ähnlicher als dem von selektiven MET-Inhibitoren [54].

Vor diesem Hintergrund besteht trotz der mittlerweile zugelassenen Wirkstoffe für die Erst- und die Zweitlinien-Therapie immer noch ein ungedeckter medizinischer Bedarf im Hinblick auf zusätzliche Therapieoptionen für die Behandlung des HCC [41], speziell auch für die Zweitlinien-Therapie [16].

Die Wirksamkeit der für die Zweitlinien-Therapie verfügbaren Proteinkinase-Inhibitoren und des humanisierten monoklonalen Antikörpers Ramucirumab wird als vergleichbar eingeschätzt [55]. Das Spektrum der UE von Ramucirumab unterscheidet sich aber substantiell von dem der Proteinkinase-Inhibitoren [52]. Im Gegensatz zur Behandlung mit Proteinkinase-Inhibitoren führt die Behandlung mit Ramucirumab aufgrund des besonderen, hochspezifischen Wirkprinzips zu vergleichsweise wenigen UE von CTCAE-Grad > 3 ; die stark beeinträchtigenden Unerwünschten Ereignisse Stomatitis bzw. palmar-plantares Dysästhesiesyndrom treten unter Ramucirumab nicht auf. Ramucirumab erfordert relativ selten Dosisanpassungen oder Therapieabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse. Diese Ergebnisse aus den beiden REACH-Studien bestätigten das günstige Toxizitätsprofil, das aus Monotherapiestudien mit Ramucirumab in anderen Tumorentitäten bereits bekannt war.

Die Ergebnisse der REACH-Studien (AFP_{high}) deuten darauf hin, dass Ramucirumab eine wichtige neue Therapieoption zur Deckung des medizinischen Bedarfs von Patienten mit HCC darstellt. Dies gilt vor allem für Patienten nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer

vorausgegangenen Therapie mit Sorafenib, für die Ramucirumab in der Zweitlinien-Therapie eine verträglichere Alternative als weitere Proteinkinase-Inhibitoren darstellen könnte [32]. Dies gilt insbesondere für die prognostisch ungünstigeren Patienten mit einem hohen AFP-Wert, auf deren Untersuchung – anders als in den Studien zu den Proteinkinase-Inhibitoren – die beiden REACH-Studien beschränkt wurden.

Patienten mit fortgeschrittenem HCC, bei denen eine systemische Erstlinien-Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor versagt hat, steht in Deutschland aktuell neben BSC nur der Proteinkinase-Inhibitor Cabozantinib als Behandlungsoption zur Verfügung. Angesichts der limitierten Therapieoptionen in der Zweitlinie und des immer noch ungedeckten medizinischen Bedarfs von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren (Sorafenib oder Lenvatinib), insbesondere von Patienten mit hohen AFP-Serumspiegeln und einer damit einhergehenden ungünstigen Prognose, schließt Ramucirumab als wirksames und gut verträgliches Medikament eine bestehende Versorgungslücke. Ramucirumab ist der erste Wirkstoff, der in einer auf einem Biomarker basierenden, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie positive Ergebnisse geliefert hat.

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.

Bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge sind weltweit die sechsthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Krebstodesursache [56]. Es liegen jedoch große Unterschiede in der länderspezifischen Inzidenz vor, die insbesondere durch die unterschiedliche Verbreitung viral verursachter Leberentzündungen erklärt werden können [1]. Das hepatozelluläre Karzinom bei Erwachsenen hat in der EU den Status einer seltenen Erkrankung (ORPHA:210159).

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland kann die Datenquelle des Zentrums der Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Institutes (RKI) herangezogen werden. Das ZfKD in Berlin ist für die Zusammenführung der anonymisierten Daten der einzelnen epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene verantwortlich [57]. Über Datenbankabfragen können u.a. Inzidenzen, Prävalenzen, Erkrankungs- und Sterberaten berechnet werden. Da über das ZfKD aggregierte Daten der einzelnen Landeskrebsregister dargestellt werden, wird auf eine separate Darstellung der Daten der einzelnen

Landeskrebsregister, die ebenfalls Informationen zu epidemiologischen Kennzahlen liefern, verzichtet. Das ZfKD bietet keine spezifischen epidemiologischen Daten für das hepatozelluläre Karzinom, sodass zur Schätzung epidemiologische Daten aller bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) verwendet werden (siehe Tabelle 3-9). Die hepatozellulären Karzinome machen jedoch den überwiegenden Anteil aus, in der Literatur werden Anteile zwischen 64% und 80% berichtet [1, 4].

Im Jahr 2014 erkrankten laut Datenbankabfrage beim ZfKD 9.083 Menschen in Deutschland (6.374 Männer und 2.709 Frauen) an einer bösartigen Neubildung der Leber bzw. der intrahepatischen Gallengänge. Im gleichen Jahr starben 7.686 Menschen an einem C22-Karzinom. C22-Karzinome weisen eine hohe Letalität (Quotient Mortalität/Inzidenz = 0,85) und eine niedrige absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 12 % für Männer und 10 % für Frauen auf [58].

Tabelle 3-9: Epidemiologische Maßzahlen des Robert Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C22 [58].

	2013		2014		Prognose für 2019 ¹	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	6.237	2.700	6.374	2.709	7.368	2.965
Rohe Erkrankungsrate (ER)	15,8	6,6	16,1	6,6	18,6	7,3
Standard. ER ^{2,3}	10,5	3,6	10,4	3,5		
Sterbefälle	5.000	2.467	5.246	2.440		
Rohe Sterberate (SR)	12,7	6,0	13,2	5,9		
Standard. SR ^{2,3}	8,1	3,0	8,2	2,9		
5-Jahres-Prävalenz	8.130	3.112	8.270	3.178		
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate ⁴	(2011-2012) 12	(2011-2012) 12	(2013-2014) 12	(2013-2014) 10		

¹ Prognose für 2019 ist mit Excel über die Prognoseblatt-Funktion erstellt worden (AAA-Version des ETS-Algorithmus (Exponentielles Glätten) unter Eingabe der vorhandenen Inzidenzdaten von 1999-2014)
² je 100.000 Personen
³ altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
⁴ in Prozent

Männer waren im Jahr 2014 2,4-mal häufiger als Frauen von bösartigen Neubildungen der Leber bzw. der intrahepatischen Gallengänge betroffen (siehe Tabelle 3-9). Ähnlich unterschiedliche Inzidenzen sind in fast allen Ländern zu beobachten und können teilweise auf das Vorliegen geschlechtsspezifischer Risikofaktoren zurückgeführt werden [59].

Zur Herleitung der Patientenpopulation, die für Ramucirumab in Frage kommt, wird eine Berechnung basierend auf einer von Lilly initiierten, retrospektiven, epidemiologischen Beobachtungsstudie auf Basis von Daten deutscher Betriebskrankenkassen (BKK) durchgeführt (GKV-Routinedatenanalyse). Die Ergebnisse der Studie wurden im Journal Health Economics Review publiziert [60]. Im Folgenden wird auf den ersten Ansatz der Publikation zurückgegriffen, der die Herleitung der Anzahl von Patienten mit einem Leberzellkarzinom unter Zuhilfenahme der gemeldeten Inzidenzen und Prävalenzen des Robert-Koch-Instituts vornimmt. Auch wenn die Prävalenz des HCC beim alternativen Ansatz für die gesamte GKV-Population auf Basis der BKK-Daten durch eine alters- und geschlechtsspezifische Extrapolation ermittelt wurde, werden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des ZfKD aufgrund der Vollerhebung als valider erachtet. Beide Ansätze führen jedoch zu vergleichbaren Zahlen [60].

Herleitung durch GKV-Routinedatenanalyse (BKK-Daten)

Hauptziel der von Lilly initiierten GKV-Routinedatenanalyse war es, die Inzidenz und Prävalenz des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland auf der Grundlage eines repräsentativen Versichertenauszugs zu schätzen. Zusätzlich wurde die Anzahl jener Patienten geschätzt, die in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen HCC mit Sorafenib behandelt wurden und damit potentiell für eine Zweitlinien-Therapie (z.B. Ramucirumab) in Frage kommen. Die Daten für diese epidemiologische Beobachtungsstudie wurden aus der zentralen Datenbank der BKK gewonnen, die routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten aus mehreren BKK bundesweit beinhaltet. 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). Da die anonymisierten Datensätze der BKK keine Informationen über Laborwerte (z.B. AFP-Serumspiegel) beinhalten, können zwar potentiell für eine Zweitlinien-Therapie geeignete Patienten selektiert werden, eine Herleitung der für Ramucirumab geeigneten Zielpopulation mit erhöhtem AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml) ist jedoch nur durch das zusätzliche Heranziehen von Literaturangaben zum prozentualen Anteil von Patienten mit einem erhöhten AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml) möglich.

Die Datenextraktion (d.h. Auswahl der Studienpopulation) erfolgte für die Indexjahre 2012, 2013 und 2014. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste sieben Jahre (2008 bis 2014), d.h. Personen konnten bis zum Jahr 2008 in den Daten zurückverfolgt werden (sofern ein durchgängiger Versichertenstatus bei den entsprechenden BKK vorlag). Die Studienpopulation bestand aus Personen, die mindestens 18 Jahre waren und umfasste mehr als drei Millionen Versicherte, die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die

Versicherten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung waren [60]. Das in der Studie verwendete Vorgehen zur Bestimmung der für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommenden Patienten mit HCC nach Sorafenib-Therapie ist in Abbildung 3-4 dargestellt.

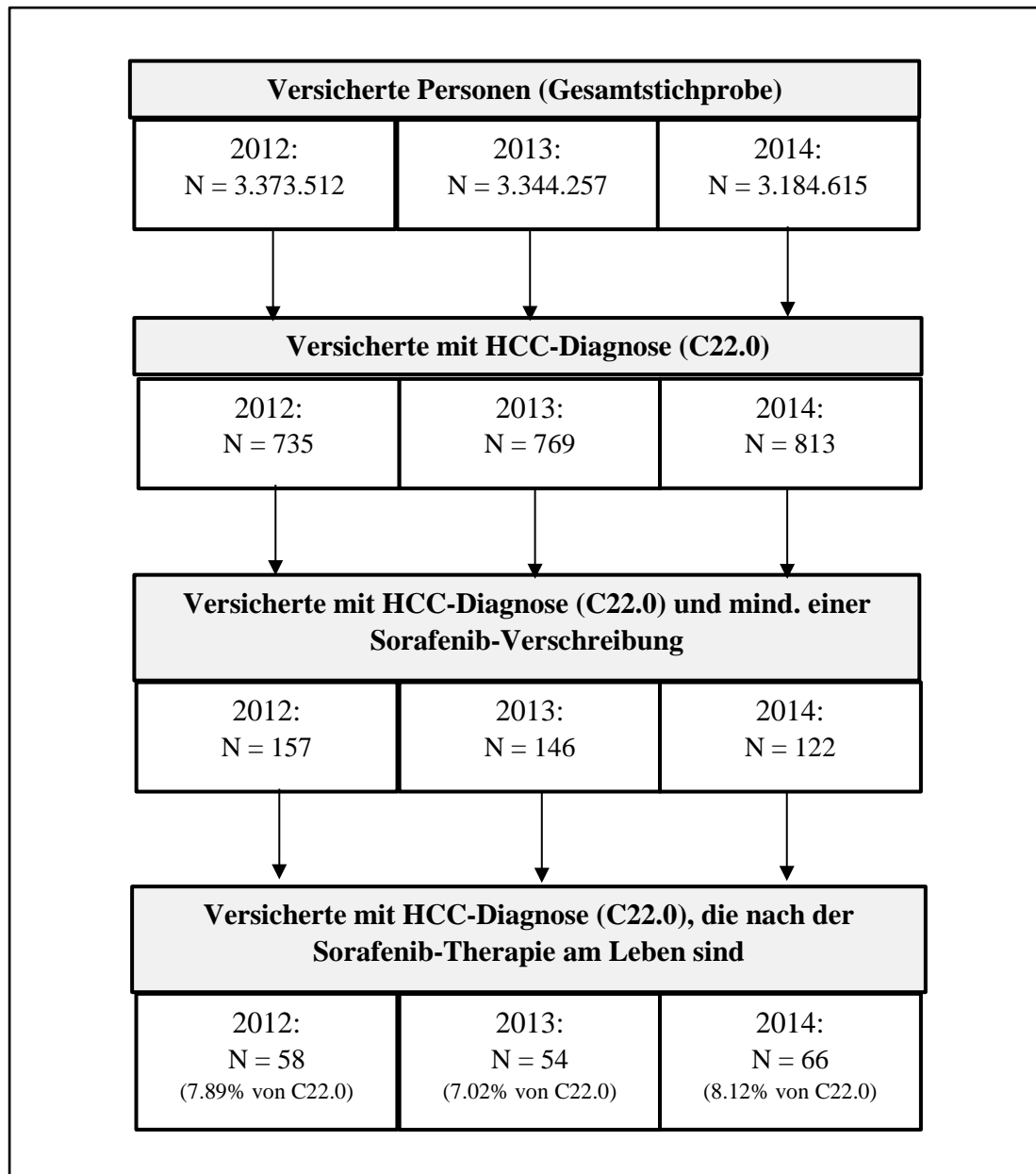


Abbildung 3-4: Herleitung der für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommenden Patienten mit HCC nach Sorafenib-Therapie (modifizierte Abbildung nach [60])

Um die Anzahl der Patienten mit einem HCC, die für eine Zweitlinien-Therapie nach Sorafenib in Frage kommen, zu schätzen, wurden in einem ersten Schritt Patienten mit einer C22.0 Diagnose (Leberzellkarzinom) pro Indexjahr (2012, 2013 und 2014) selektiert. Dabei wurden sowohl C22.0-Diagnosen aus der ambulanten (gesicherte Diagnosen und Zustand nach Diagnosen) als auch aus der stationären Versorgung (Haupt- und Nebendiagnosen)

berücksichtigt. In einem zweiten Schritt wurden aus den so ausgewählten Personen diejenigen selektiert, die mindestens einmal Sorafenib verschrieben bekommen hatten. Sorafenib-Verschreibungen wurden über den ATC-Code L01XE05 (ambulante Verschreibungen) oder den OPS-Code 6.003.b (stationäre Behandlung) identifiziert [60]. Alle Patienten, die nach Beendigung der Sorafenib-Therapie je Indexjahr (2012, 2013 oder 2014) am Leben waren, wurden als Zweitlinien-Therapie-Population betrachtet (= Patienten mit einem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und allgemein für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen). Zur Schätzung der geeigneten Zweitlinien-Therapie-Population wurde die Spanne über den Anteil von Patienten mit Sorafenib-Verordnung an allen Patienten mit HCC-Diagnose berechnet [60].

Basierend auf den Ergebnissen aus den Jahren 2012 bis 2014 wurde geschätzt, dass ca. 7,68% (Standardabweichung: 0,59; Spanne über die Jahre 2012 bis 2014: 7,02 - 8,33) von allen Patienten mit HCC für eine weitere Therapie nach Sorafenib-Behandlung in Frage kommen (siehe Abbildung 3-4). Extrapoliert auf die deutsche Bevölkerung (unter Zuhilfenahme der vom RKI gemeldeten Inzidenz von 2013, der vom RKI gemeldeten 5- und 10-Jahres-Prävalenzen für 2012 und 2013 und eines HCC Anteils von 66¹ - 80%) wird geschätzt, dass zwischen 1.032 und 1.484 Personen mit HCC potenziell für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen [60]. In Anbetracht der Tatsache, dass nur 86,5% der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, wird in der veröffentlichten Publikation geschätzt, dass sich die Anzahl der potentiellen Patienten in der GKV auf 893 bis 1.284 Patienten beläuft [60]. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens ist in der veröffentlichten Publikation zur Studie enthalten. Da der Anteil der Versicherten in der GKV mittlerweile 87,8% [62] beträgt, wird nachfolgend – abweichend von den veröffentlichten Ergebnissen [60] – mit diesem Anteil zur Ermittlung der Zielpopulation weitergerechnet. Unter Annahme eines Anteils von 87,8% errechnen sich 906 bis 1.303 Patienten in der GKV.

Da Ramucirumab laut Fachinformation nur für HCC Patienten mit einem AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml) indiziert ist [63], reduziert sich die für eine Ramucirumab-Behandlung in Frage kommende Anzahl von Patienten. Nur 32,2% [64] bis 45,1% [37] aller Patienten mit HCC haben erhöhte AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml), womit sich die vorgenannte Population (906 bis 1.303 Patienten) auf 292 bis 588 Patienten reduziert (tabellarische Darstellung der Herleitung siehe Tabelle 3-10).

Die Anzahl von 292 bis 588 Patienten bezieht sich auf die Anzahl von Patienten in der GKV. Bezogen auf alle Patienten in Deutschland ergibt sich eine Zielpopulation von 332 bis 669 Patienten (1.032 bis 1.484 Patienten mit HCC, die potenziell für eine Zweitlinien-Therapie in

¹ Der in der Studie verwendete Wert von 66% als untere Grenze des Anteils des HCCs an allen C22-Karzinomen stammt aus einem älteren Bericht des RKI

61. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2011/2012 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. Im aktuellen Bericht wird ein Anteil von 64 % [1] berichtet, sodass von einer leichten Überschätzung der unteren Grenze ausgegangen werden kann.

Frage kommen, reduziert um den Anteil an Patienten, die keinen erhöhten AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml) aufweisen).

Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation für Ramucirumab (angepasst an [60]).

C22 Diagnosen in 2013 ¹	22.268
Schätzung für C22.0 in 2013 ²	14.697 - 17.814
Patienten mit HCC nach Sorafenib-Therapie, die für eine weitere Therapie in Frage kommen ³	1.032 - 1.484
Patienten mit HCC nach Sorafenib-Therapie, die für eine weitere Therapie in Frage kommen und gesetzlich krankenversichert sind ⁴	906 - 1.303
Patienten mit HCC (AFP ≥ 400 ng/ml) nach Sorafenib-Therapie, die für eine weitere Behandlung in Frage kommen und gesetzlich krankenversichert sind ⁵	292 - 588
¹ Die Prävalenz von Patienten mit C22-Diagnose wurde geschätzt über die Summe der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz im Jahr 2012 und der Inzidenz im Jahr 2013 [60] ² Die Prävalenzschätzung von C22.0 in 2013 wurde unter der Annahme getroffen, dass 66-80% aller C22-Karzinome hepatozelluläre Karzinome sind [60] ³ Basiert auf der Annahme, dass nur 7,02% bis 8,33% aller Patienten mit HCC eine Sorafenib-Therapie bekommen und danach für eine Zweitlinientherapie geeignet sind [60] ⁴ Basiert auf der Annahme, dass 87,8% der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind [62]. ⁵ Basiert auf der Annahme, dass nur 32,2% [64] bis 45,1% [37] aller Patienten mit HCC einen erhöhten AFP-Serumspiegel (≥ 400 ng/ml) haben.	

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.

Laut RKI ist bis zum Jahr 2020 sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer Zunahme der Inzidenz des C22-Karzinoms zu rechnen, die zu einem überwiegenden Anteil hepatozelluläre Karzinome sind [1]. Die erwartete Zunahme bis zum Jahr 2020 wird hauptsächlich auf die Hepatitis-C-Epidemie in den 1970er und 1980er Jahren und deren Spätfolgen (chronische Hepatitis C mit Leberzirrhose) zurückgeführt [65]. Aufgrund der neuen Therapieoptionen zur Behandlung einer Hepatitis C ist ein längerfristiger Rückgang von hepatozellulären Karzinomen zu erwarten, die durch eine chronische Hepatitis C ausgelöst werden. Ein Rückgang der gesamten HCC-Inzidenz ist jedoch aufgrund der zunehmenden Adipositasraten und der steigenden Prävalenz des metabolischen Syndroms mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung eher nicht zu erwarten [65].

Auch über das Jahr 2020 hinaus ist mit einer Zunahme der Inzidenz- und Prävalenzraten aller C22-Karzinome, inklusive des HCC, zu rechnen. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Studie berichtet erstellte Prognosen für die Inzidenz verschiedener Krebserkrankungen in Deutschland. Durch eine Trendanalyse mittels joinpoint-Regression² wurden unter Verwendung der durch das RKI gemeldeten Inzidenzen des C22-Karzinoms und demographischer Projektionen des statistischen Bundesamtes Inzidenzschätzungen für die Jahre 2020 und 2030 vorgenommen. Für das Jahr 2020 wird eine Inzidenz von 10.877 Fällen (7.119 Männer und 3.758 Frauen) und für das Jahr 2030 eine Inzidenz von 13.584 Fällen (8.781 Männer und 4.803 Frauen) für alle bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge geschätzt [66]. Unter Annahme gleichbleibender Anteile des hepatozellulären Karzinoms an allen C22-Karzinomen (64% und 80% [1, 4]) wird für das Jahr 2020 eine HCC-Inzidenz von 6.961-8.702 Fällen und für das Jahr 2030 eine HCC-Inzidenz von 8.694-10.867 Fällen geschätzt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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.

² Die joinpoint-Regression ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Analyse von Veränderungen in Trenddaten (z.B. vorhandene Inzidenz- oder Mortalitätsraten über die Zeit), auf deren Basis Inzidenzschätzungen für Folgejahre vorgenommen werden können

Tabelle 3-11: 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	332 - 669	292 - 588

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden [63].

Es ergibt sich eine Spannweite von 332 bis 669 Patienten in der Zielpopulation (gesamt), wie im vorherigen Abschnitt beschrieben.

In Deutschland sind 72,7 Millionen Personen (87,8 % der Bevölkerung) in der GKV versichert [62]. Es wird angenommen, dass für die vorliegende Indikation von Ramucirumab zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied bezüglich der Inzidenz des HCC besteht. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und in Tabelle 3-10 zusammengefasst, ergibt sich somit eine maximale (minimale) geschätzte Anzahl von 588 (292) Patienten nach vorausgegangener Sorafenib-Therapie mit einem AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml 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. Die aufgeführte Spanne von 292- 588 GKV-Patienten in der Zielpopulation wird für die nachfolgenden Kostenberechnungen verwendet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Erheblich	292 - 588
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 August 2019 durch die EU-Kommission als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, zugelassen. Grundlage waren die Ergebnisse pivotalen REACH-2 Studie und der supportiven REACH Studie (Subpopulation AFP \geq 400 ng/ml), zweier randomisierter, doppelblinder Phase-III-Studien, in denen Ramucirumab in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo mit BSC beim hepatozellulären Karzinom mit AFP \geq 400 ng/ml nach vorausgegangener Sorafenib-Therapie untersucht wurde [67, 68]. Die Patientenpopulationen der Studien REACH- (Subpopulation AFP \geq 400 ng/ml) und REACH-2 setzten sich grundsätzlich aus der oben genannten Zielpopulation zusammen, weshalb die Gesamtergebnisse als übertragbar angesehen werden können.

Wie in Modul 4 ausführlich beschrieben, konnte für die aggregierten Patienten mit hohen AFP-Serumspiegeln in der Ramucirumab+BSC-Gruppe sowohl für den primären Studienendpunkt Gesamtüberleben als auch für die sekundären Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Symptomatik und Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe 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, Symptomatik und Gesundheitszustand ein Zusatznutzen für die Ramucirumab+BSC-Gruppe gezeigt werden. Nur in Bezug auf Ödem peripher und Hypertonie wurde ein geringerer Nutzen für die Ramucirumab+BSC-Gruppe festgestellt.

Die Patienten der in der Fachinformation [63] definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie einen erhöhten AFP-Serumspiegel (\geq 400 ng/ml) aufweisen und bereits mit Sorafenib behandelt wurden (vgl. Abschnitt 3.2.1). Für diese Patienten, die aufgrund ihres erhöhten AFP-Serumspiegels eine sehr ungünstige Prognose aufweisen [38] (siehe auch Abschnitt 3.2.1), stand bis vor kurzem keine effektive und zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Die Effekte von Ramucirumab sind für die Patienten der gesamten Zielpopulation (wie

in Modul 4 dargelegt) daher als therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit einem erheblichen 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 Beschreibung der Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des hepatozellulären Karzinoms und zur Bestimmung der für Ramucirumab relevanten Patientenpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des ZfKD und des RKI zurückgegriffen. Zusätzlich wurde eine orientierende Recherche auf <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.30.0b/ovidweb.cgi> (unter Auswahl der Datenbanken Embase und Ovid MEDLINE(R) All) unter Verwendung der Begriffe ((hepatocellular carcinoma OR liver cancer OR HCC) AND (prevalence OR incidence OR epidemiology) AND Germany) durchgeführt.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommende Patienten wurden zusätzlich eine von Lilly initiierte, retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie (BKK) herangezogen [60]. Zur Bestimmung des Anteils der Zielpatienten in der GKV wurden Zahlen des GKV-Spitzenverbandes herangezogen.

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. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid 2017/krebs in deutschland 2017.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile).
2. Medscape. Hepatocellular Carcinoma [online]. 2017.
3. Orphanet Report Series Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Januar 2018 - Nummer 12018.
4. Marquardt, J. U., Andersen, J. B., Thorgeirsson, S. S. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15: 653.
5. Forner, A., Reig, M., Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391(10127): 1301-1314.
6. Woo, H. G., Choi, J. H., Yoon, S., Jee, B. A., Cho, E. J. et al. Integrative analysis of genomic and epigenomic regulation of the transcriptome in liver cancer. *Nat Commun* 2017; 8(1): 839.
7. EASL-EORTC EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012(4): 908-43.
8. DocCheckFlexikon. Hepatozelluläres Karzinom [online]. URL: http://flexikon.doccheck.com/de/Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom?utm_source=www.doccheck.flexikon&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch [Zugriff: 14.05.2018].
9. Maida, M., Orlando, E., Camma, C., Cabibbo, G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20(15): 4141-50.
10. American Cancer Society. What is Liver Cancer? [online]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-liver-cancer.html> [Zugriff: 16.05.2018].
11. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies. From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683-1691.
12. WHO. Hepatocellular carcinoma. 2010.
13. DIMDI. ICD-10-GM Version 2018 [online]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c15-c26.htm> [Zugriff: 22.01.2018].
14. NCCN. Hepatobiliary cancers (Version April 2017). [online]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf [Zugriff: 12.01.2018].
15. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren - Leber (ICD-O-3 C22). 8. Auflage edition. Wiley-VCH, Weinheim. 2017.
16. Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018.
17. Gmuer, A., Kolly, P., Knoepfli, M., Dufour, J. F. FACT-Hep increases the accuracy of survival prediction in HCC patients when added to ECOG Performance Status. *Liver Int* 2018.
18. Leitlinienprogramm Onkologie, L. S3 Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms - Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms 2013.

19. Kudo, M., Finn, R. S., Qin, S., Han, K. H., Ikeda, K. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163-1173.
20. Abou-Alfa, G. K., Meyer, T., Cheng, A. L., El-Khoueiry, A. B., Rimassa, L. et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54-63.
21. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren - Einleitung. 8. Auflage edition. Wiley-VCH, Weinheim. 2017.
22. Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., Williams, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646-9.
23. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
24. Sauzay, C., Petit, A., Bourgeois, A. M., Barbare, J. C., Chauffert, B. et al. Alpha-fetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2016; 463: 39-44.
25. Peng, S. Y., Chen, W. J., Lai, P. L., Jeng, Y. M., Sheu, J. C. et al. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer* 2004; 112(1): 44-50.
26. Liu, C., Xiao, G. Q., Yan, L. N., Li, B., Jiang, L. et al. Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19(11): 1811-9.
27. Lu, Y., Zhu, M., Li, W., Lin, B., Dong, X. et al. Alpha fetoprotein plays a critical role in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Mol Med* 2016; 20(3): 549-58.
28. Personeni, N., Bozzarelli, S., Pressiani, T., Rimassa, L., Tronconi, M. C. et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57(1): 101-7.
29. EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182-236.
30. Hsu, C. Y., Liu, P. H., Lee, Y. H., Hsia, C. Y., Huang, Y. H. et al. Using serum α -fetoprotein for prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma: what is the most optimal cutoff? *PLoS One* 2015; 10(3): e0118825.
31. Kudo, M., Hatano, E., Ohkawa, S., Fujii, H., Masumoto, A. et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial. *J Gastroenterol* 2017; 52(4): 494-503.
32. Zhu, A. X., Park, J. O., Ryoo, B. Y., Yen, C. J., Poon, R. 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. Finn, R. S., Zhu, A. X., Farah, W., Almasri, J., Zaiem, F. et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1): 422-435.
34. Zhu, A., Ryoo, B., Yen, C., Kudo, A., Poon, D. et al. Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Analysis of patients

with elevated α -fetoprotein (AFP) from the randomized phase III REACH study. *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl 3; abstr 232).

35. Park, J. O., Ryoo, B. Y., Yen, C. J., Kudo, M., Yang, L. et al. Second-line ramucirumab therapy for advanced hepatocellular carcinoma (REACH): an East Asian and non-East Asian subgroup analysis. *Oncotarget* 2016; 7(46): 75482-75491.

36. Zhu, A. X., Baron, A. D., Malfertheiner, P., Kudo, M., Kawazoe, S. et al. Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 235-243.

37. Hennenfent, K. L., C., G. A., Chaudhry, A., Abada, P., Sheffield, K. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): A real-world retrospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15_suppl): e15658-e15658.

38. Marino, D., Zichi, C., Audisio, M., Sperti, E., Di Maio, M. Second-line treatment options in hepatocellular carcinoma. *Drugs Context* 2019; 8: 212577.

39. Fonseca, D. A., Amaral, I., Pinto, A. C., Cotrim, M. D. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today* 2019.

40. Li, D., Sedano, S., Allen, R., Gong, J., Cho, M. et al. Current Treatment Landscape for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Patient Outcomes and the Impact on Quality of Life. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6).

41. Llovet, J. M., Montal, R., Sia, D., Finn, R. S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2018.

42. Brizzi, M. P., Pignataro, D., Tampellini, M., Scagliotti, G. V., Di Maio, M. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs? *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(10): 1053-62.

43. Kudo, M. Molecular Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Now? *Liver Cancer* 2015; 4(3): I-vii.

44. Villanueva, A. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(15): 1450-1462.

45. Abdel-Rahman, O., Fouad, M. Second line systemic therapy options for advanced hepatocellular carcinoma; a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 15(2): 165-82.

46. Bayer Vital GmbH Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten (Stand Juni 2018). 2018.

47. Eisai GmbH Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln (Stand Februar 2019) 2019.

48. EMA / CHMP Assessment report - Invented name CABOMETYX / International non-proprietary name: cabozantinib (Procedure No. EMEA/H/C/004163/II/0005). 2018.

49. Bayer AG. Fachinformation Stivarga® 40 mg Filmtabletten (Stand August 2018) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/014888> [Zugriff: 25.06.2019].

50. Ipsen Group European Commission approves Ipsen's Cabometyx® (cabozantinib) for the treatment of hepatocellular carcinoma in adults previously treated with sorafenib. 2018.

51. Ipsen Pharma Fachinformation CABOMETYX (TM) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018). 2018.

52. Marquardt, J. U., Saborowski, A., Czauderna, C., Vogel, A. The Changing Landscape of Systemic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: New Targeted Agents and Immunotherapies. *Target Oncol* 2019.
53. Yamamoto, S., Kondo, S. Oral chemotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(9): 993-1001.
54. Bouattour, M., Raymond, E., Qin, S., Cheng, A. L., Stammberger, U. et al. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67(3): 1132-1149.
55. Kudo, M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Latest Advances. *Cancers (Basel)* 2018; 10(11).
56. Valery, P. C., Laversanne, M., Clark, P. J., Petrick, J. L., McGlynn, K. A. et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2018; 67(2): 600-611.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Aufgaben. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). 2019.
58. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
59. Ozakyol, A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017.
60. Clouth, J., Liepa, A. M., Moeser, G., Friedel, H., Bernzen, M. et al. Hepatocellular carcinoma after prior sorafenib treatment: incidence, healthcare utilisation and costs from German statutory health insurance claims data. *Health Econ Rev* 2018; 8(1): 18.
61. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2011/2012 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.
62. GKV-Spitzenverband Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (zuletzt aktualisiert März 2019). 2019.
63. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza (Stand xxx 2019) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/020486>.
64. Ganten, T. M., Stauber, R. E., Schott, E., Malfertheiner, P., Buder, R. et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma—Results of the Observational INSIGHT Study. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(19): 5720-5728.
65. Sawatzki, M., Semela, D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms 2012; 33: 10-13.
66. Quante, A. S., Ming, C., Rottmann, M., Engel, J., Boeck, S. et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Medicine* 2016; 5(9): 2649-2656.
67. Eli Lilly and Company JVDE (REACH-2) Clinical Study Report. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018.
68. ImClone LLC. I4T-IE-JVBF (CP12-0919; REACH) Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 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 3-13 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 3-13: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	in Zyklen ³	median²: 6 Zyklen = 6 Infusionen standardisiert auf 1 Jahr: 26 Zyklen = 26 Infusionen	Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	kontinuierlich, patientenindividuell	kontinuierlich, patientenindividuell	kontinuierlich, patientenindividuell, maximal 365 Tage
<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>AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC = Best Supportive Care; ml = Milliliter; ng = Nanogramm</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP \geq 400 ng/ml) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate in der BSC-Gruppe. Aus diesem Grund ist eine Berechnung für einen Jahreszeitraum nicht sinnvoll. Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.</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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in der Monotherapie des HCC beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen. Für Ramucirumab werden 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 RCT REACH-2 betrug im Median zwölf Wochen (Mittelwert $20,05 \pm 19,93$ Wochen, Bereich 2,00-107,29 Wochen) mit einer medianen Anzahl von sechs Behandlungszyklen à zwei Wochen (Mittelwert $9,49 \pm 9,50$ Zyklen, Bereich 1-51 Zyklen) [2].

Die Behandlungsdauer für die RCT REACH (Subpopulation AFP ≥ 400 ng/ml) betrug im Median acht Wochen ($15,8 \pm 17,66$ Wochen, Bereich 2,0-94,3 Wochen) mit einer medianen Anzahl von vier Behandlungszyklen à zwei Wochen (Mittelwert $7,6 \pm 8,12$ Zyklen, Bereich 1-41 Zyklen) [3].

Gemäß den Angaben der Fachinformation [1] erhielten die Patienten in den Studien REACH-2 und REACH (Subpopulation AFP ≥ 400 ng/ml) median sechs bzw. vier Zyklen (Bereich 1 - 51 bzw. 1-41 Zyklen) mit Ramucirumab und vier bzw. drei Zyklen (Bereich 1-20 bzw. 1-38 Zyklen) mit Placebo-Infusionen [2, 3], wobei die längere Behandlungsdauer bei verlängertem progressionsfreien Überleben in der Ramucirumab-Gruppe auf eine bessere Wirksamkeit zurückgeführt werden kann. Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis versus laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 97,88% bzw. 98,6%, was anzeigt, dass praktisch keine Dosisreduktionen erforderlich wurden. In der REACH-2 Studie beendeten 17,8 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten sowie 10,5 % der mit Placebo behandelten Patienten (REACH (Subpopulation AFP ≥ 400 ng/ml): 15,1 % Ramucirumab; 10,2 % Placebo) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse [2, 4, 5].

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ramucirumab bis zur Tumorprogression oder bis zu einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen [1]. Es gibt damit keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Rein formal sollte für Ramucirumab also eine Berechnung für ein Jahr vorgenommen werden. Die Zugrundelegung von 26 Therapiezyklen für Ramucirumab zur Berechnung der Jahrestherapiekosten ist aufgrund der hohen Mortalitätsrate bei HCC im fortgeschrittenen Stadium unrealistisch [6]. Aufgrund der Diskrepanz zwischen medianer Therapiedauer (6 Zyklen in REACH-2 und 4 Zyklen in REACH (Subpopulation AFP ≥ 400 ng/ml)) und fiktiver Dauer von einem Jahr (26 Zyklen) wird für Ramucirumab grundsätzlich die mediane Therapiedauer als relevant erachtet. Als mediane Therapiedauer von Ramucirumab werden nachfolgend beispielhaft die 6 Zyklen aus der REACH-2-Studie herangezogen.

Nach § 4 Abs. 8 Satz 3 AM-NutzenV sind die direkten Kosten für die GKV über einen bestimmten Zeitraum maßgeblich. Theoretische Angaben für einen 1-Jahres-Zeitraum sind zwar möglich, jedoch für den HCC-Durchschnittspatienten unrealistisch und werden nicht der Versorgungsrealität entsprechen. Aus Gründen der Vollständigkeit werden hier (Tabelle 3-13) und im Folgenden neben den auf die mediane Therapiedauer bezogenen Angaben zum Behandlungsmodus ebenfalls die Angaben zu einer Therapiedauer von einem Jahr dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA benannte ZVT für die vorliegende Indikation ist BSC [7]. 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 insbesondere detaillierte Angaben zu Ramucirumab gemacht und eine patientenindividuell unterschiedliche und kontinuierliche BSC-Versorgung angenommen.

In den Studien REACH und REACH-2 erfolgte eine angemessene supportive Therapie (BSC) nach Ermessen des jeweiligen Prüfarztes in beiden Studienarmen, d.h. alle Patienten in REACH und REACH-2 erhielten eine individuelle, optimale BSC, die u.a. folgende Konzepte beinhaltet: Antidiarrhoika, Antiemetika, Opiate und Nicht-Opioid Analgetika, Appetitanreger und Wachstumsfaktoren (z. B. „Granulocyte-Colony Stimulating Factor“ / „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“, Erythropoetin).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzi- nom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	in Zyklen, Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus ³	median²: 6 Infusionen (1 Tag x 6 Zyklen) = 6 Behandlungstage standardisiert auf ein Jahr: 26 Infusionen (1 Tag x 26 Zyklen) = 26 Behandlungstage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzi- nom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	kontinuierlich, patientenindividuell	kontinuierlich, patientenindividuell
<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>AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC = Best supportive care; ml = Milliliter; ng = Nanogramm</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP-≥ 400 ng/ml) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate 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 zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.</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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	median²: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26	616 mg (8 mg/kg Körpergewicht /Zyklus; 77,0 kg als Durchschnittsgewicht)	median²: 3.696 mg (6 Zyklen à 8 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 77,0 kg) standardisiert auf 1 Jahr: 16.016 mg (26 Zyklen à 8 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 77,0 kg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich maximal 365 Tage	patientenindividuell unterschiedlich	
AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose; ml = Milliliter; ng = Nanogramm				
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP ≥ 400 ng/ml) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate 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 zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 von Ramucirumab und der medianen Anzahl der Behandlungen in den REACH und REACH-2 Studien [2, 4]. 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 aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich werden können.

Aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Therapie und aufgrund der auf das Körpergewicht abgestimmten Dosis 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. Als mittleres Gewicht der deutschen Bevölkerung wird auf Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 zurückgegriffen, wo ein durchschnittliches Gewicht von 77,0 kg genannt wird [8]. Das kann zu einer Überschätzung der realen Ramucirumab-Kosten führen, da das mittlere Gewicht der Patienten in den Studien REACH und REACH-2 bei 69,1 kg bzw. 68,1 kg lag [2, 4].

Unter Annahme eines Durchschnittsgewichts von 77,0 kg würden pro Zyklus im Schnitt 616,0 mg eingesetzt. Unter Berücksichtigung der medianen Zyklen-Anzahl errechnet sich der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen „Standardpatienten“ mittels milligrammgenauer Berechnung folglich mit 3.696,0 mg Ramucirumab. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 16.016,0 mg/Jahr, der jedoch aufgrund der hohen Mortalitätsraten der Patienten eher unrealistisch ist.

Der theoretisch mögliche Verwurf von Ramucirumab ist nicht exakt berechenbar, da unterschiedliche Abrechnungs- und Erstattungsmodalitäten in den verschiedenen Zubereitungsstätten (Apotheken, Herstellerbetrieben, Krankenhaus-Apotheken) dazu führen, dass eine Gesamtberechnung nicht möglich ist (vgl. Anlage 3 Teil 1 Ziffer 3.7 der Hilfstaxe [9]). Daher wird in diesem Dossier der Verwurf nicht berücksichtigt und es erfolgt eine milligrammgenaue Berechnung des Verbrauchs.

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für eine mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-15 der Verbrauch für eine standardisierte Therapiedauer über ein Jahr dargestellt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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	2.141,01 €	2.141,01 € - 7% Herstellerrabatt vom HAP (119 €) - Apothekenrabatt (1,77 €) = 2.020,24 € = 4,04 €pro mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
BSC = Best supportive care; DFL: Durchstechflasche; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabgabepreis; mg = Milligramm, ml = Milliliter		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 (AEP) und der AMPreisV 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. Dies ergibt gemäß der Lauer-Taxe (Stand 16.08.2019) einen für die GKV relevanten Preis von 2.020,24 € für die 500 mg Durchstechflasche Cyramza® [10]. Der daraus folgende Preis von 4,04 € (ungerundet) pro mg Ramucirumab für die 500 mg Durchstechflasche wird 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay Alpha-Fetoprotein (AFP) (EBM 32350)	einmal vor Beginn der Behandlung	median: 1 standardisiert auf 1 Jahr: 1

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
		Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26
		Urinstreifen (Proteinurie) 100 Stück	1	median: 6 standardisiert auf 1 Jahr: 26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich		
AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml = Milliliter; ng = Nanogramm				
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP \geq 400ng/ml) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate 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 zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 in der Fachinformation ermittelt. Vor einer Behandlung mit Ramucirumab sollte die AFP-Konzentration im Serum über einen validierten AFP-Test bestimmt werden [1], weswegen einmalig die Kosten einer quantitativen Bestimmung des Alpha-Fetoproteins mittels Immunoassay anzusetzen sind. Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden [1]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Entsprechend der Fachinformation sollten zudem 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]. Zudem müssen Patienten 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 (TZ) wurden ebenso wie Urinteststreifen daher grundsätzlich mitberücksichtigt [11].

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

Wie zuvor bereits beschrieben, werden die bei beiden Therapien auftretenden Kosten für BSC nicht im Detail dargestellt.

Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-17 der standardisierte Verbrauch für eine Therapiedauer von einem Jahr dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mediane Therapiedauer¹	
Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay Alpha-Fetoprotein (AFP) (EBM 32350)	6,40 €
Verabreichung durch einen Onkologen - Infusionstherapie (EBM 02101)	16,99 € x 6 Zyklen = 101,94 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	0,60 € x 6 Zyklen = 3,60 €
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	0,60 € x 6 Zyklen = 3,60 €
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10 € x 6 Zyklen = 6,60 €
Urinteststreifen (Proteinurie) (100 Stück-Packung = 9,00 €)	0,09 € x 6 Zyklen = 0,54 €
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	71,00 € x 6 Zyklen = 426,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Standardisierte 1-Jahres-Therapiedauer¹	
Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay Alpha-Fetoprotein (AFP) (EBM 32350)	6,40 €
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	16,99 €x 26 Zyklen = 441,74 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	0,60 €x 26 Zyklen = 15,60 €
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	0,60 €x 26 Zyklen = 15,60 €
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10 €x 26 Zyklen = 28,60 €
Urinteststreifen (Proteinurie) (100 Stück-Packung = 9,00 €)	0,09 €x 26 Zyklen = 2,34 €
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	71,00 €x 26 Zyklen = 1.846,00 €
BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	
¹ Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP ≥ 400) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate 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 zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende Leistungen sollten 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 bei einem C22-Karzinom liegt gemäß RKI zwischen 69,9 (Männer) und 72,1 (Frauen) Jahren [12].
- 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 den REACH (Subpopulation AFP \geq 400 ng/ml) und REACH-2 Zulassungsstudien im Median über vier bzw. sechs Zyklen [2, 4, 5].

Die Kosten einer quantitativen Bestimmung des Alpha-Fetoproteins mittels Immunoassay, die vor Ramucirumab-Behandlung erfolgen sollte, betragen 6,40 € (EBM 32350). Die praxisklinische Betreuung (EBM 01512) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde nicht zugrunde gelegt, sodass ausschließlich die Infusionstherapie (EBM 02101) für jede Infusion in Höhe von 16,99 € berechnet wird. Die Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen für sechs Zyklen: $6 \times 16,99 \text{ €} = 101,94 \text{ €}$ für die gesamte Behandlungsdauer.

Des Weiteren sollen 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 3-18 aufgeführt. Für die mediane Therapiedauer fallen diesbezüglich die folgenden Kosten an:

- Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112): $0,60 \text{ €} \times 6 \text{ Zyklen} = 3,60 \text{ €}$
- Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113): $0,60 \text{ €} \times 6 \text{ Zyklen} = 3,60 \text{ €}$
- Vollständiger Blutstatus (EBM 32122): $1,10 \text{ €} \times 6 \text{ Zyklen} = 6,60 \text{ €}$

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 Products (Deutschland) GmbH (Ahrensburg), der in der 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 0,54 € pro Patient für sechs Zyklen.

Zusätzlich fällt pro Einheit für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € an [9]. Für die mediane Therapiedauer fallen daher $71,00 \text{ €} \times 6 \text{ Zyklen} = 426,00 \text{ €}$ an.

Für die mediane Therapiedauer von sechs Zyklen ergeben sich insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patient in Höhe von 548,68 €

Um den formalen Anforderungen gerecht zu werden, wird als Behandlungsdauer zusätzlich rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich bzw. durchschnittlich kürzer ist. Die Behandlungsdauer mit Ramucirumab in der REACH-2 bzw. REACH-Studie (Subpopulation AFP \geq 400 ng/ml) ist beispielsweise mit einer medianen Anzahl von sechs bzw. vier Behandlungszyklen (Mittelwert $9,49 \pm 9,50$ Zyklen, Bereich 1-51 Zyklen; bzw. Mittelwert $7,6 \pm 8,12$ Zyklen, Bereich 1-41 Zyklen) erfolgt [2, 4, 5].

Wird für Ramucirumab rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, so entspricht dies 26 Zyklen pro Jahr. Daraus ergeben sich auf ein Jahr gerechnet insgesamt zusätzliche GKV-Kosten pro Patient in Höhe von 2.356,28 €

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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 3-19: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay Alpha-Fetoprotein (AFP) (EBM 32350)	median²: 6,40 € standardisiert auf 1 Jahr²: 6,40 €	
		Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	median²: 101,94 € standardisiert auf 1 Jahr²: 441,74 €	
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	median²: 3,60 € standardisiert auf 1 Jahr²: 15,60 €	
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	median²: 3,60 € standardisiert auf 1 Jahr²: 15,60 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	median²: 6,60 € standardisiert auf 1 Jahr²:	

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
			28,60 €	
		Urinteststreifen	median²: 0,54 € standardisiert auf 1 Jahr²: 2,34 €	
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	median²: 426,00 € standardisiert auf 1 Jahr²: 1.846,00 €	
		Gesamt	median²: 548,68 € standardisiert auf 1 Jahr²: 2.356,28 €	median²: Patienten-Untergrenze: 548,68 € x 292 Patienten = 160.214,56 € Patienten-Obergrenze: 548,68 € x 588 Patienten = 322.623,84 € standardisiert auf 1 Jahr²: Patienten-Untergrenze: 2.356,28 € x 292 Patienten = 688.033,76 € Patienten-Obergrenze: 2.356,28 € x 588 Patienten = 1.385.492,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC		patientenindividuell unterschiedlich		
AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml = Milliliter; ng = Nanogramm				

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
¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP \geq 400) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate 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 zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.				

Die ermittelten Jahreskosten beziehen sich auf die in der REACH-2 Zulassungsstudie beobachtete mediane Anzahl von sechs Zyklen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [2]. Neben dem Jahresdurchschnittsverbrauch für die mediane Therapiedauer wird in Tabelle 3-19 der standardisierte Verbrauch für eine Therapiedauer über ein Jahr dargestellt. Für die Zahl der Patienten in der Zielpopulation werden die in Abschnitt 3.2.4 mit 292 bzw. 588 ermittelte Unter- bzw. Obergrenze für die Patientenzahlen für Ramucirumab herangezogen.

Insgesamt errechnen sich für die zusätzlichen GKV-Leistungen unter Berücksichtigung dieser Unter- bzw. Obergrenze Kosten zwischen 160.214,56 € und 322.623,84 € für die mediane Therapiedauer einer Ramucirumab-Monotherapie (unter Annahme einer medianen Therapiedauer von 6 Zyklen; REACH-2-Studie). Formal auf ein standardisiertes Behandlungsjahr bezogen ergeben sich für die Ramucirumab-Monotherapie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen zwischen 688.033,76 € und 1.385.492,64 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) 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 3-20: 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 fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	median²: 616,0 mg: 616,0 mg x 4,04 ³ €/mg = 2.488,94 € x 6 Infusionen = 14.933,61 € standardisiert auf 1 Jahr²: 616,0 mg: 616,0 mg x 4,04 ³ €/mg = 2.488,94 € x 26 Infusionen = 64.712,33 €	median²: Patienten- Untergrenze: 14.933,61 € x 292 Patienten: = 4.360.615,31 € Patienten- Obergrenze: 14.933,61 € x 588 Patienten: = 8.780.965,08 € standardisiert auf 1 Jahr²: Patienten- Untergrenze: 64.712,33 € x 292 Patienten: = 18.895.999,68 € Patienten- Obergrenze: 64.712,33 € x 588 Patienten: = 38.050.848,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>AFP = Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; EBM= Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml = Milliliter; ng = Nanogramm</p> <p>¹ Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>² Das mediane progressionsfreie Überleben in der REACH Studie (Subpopulation AFP ≥ 400) und der REACH-2 Studie liegt bei 2,7 Monaten bzw. 2,8 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe und 1,5 Monate bzw. 1,6 Monate in der BSC-Gruppe. Daher erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll.</p>			

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
<p>Es wird daher die mediane Therapiedauer für die Behandlung mit Ramucirumab zu einer standardisierten Berechnung von einem Jahr ergänzt.</p> <p>³ Es wurde mit dem ungerundeten Wert von 4,04048 (2020,24 €500 mg) gerechnet. Alle weiteren Berechnungen wurden ebenfalls mit ungerundeten Werten durchgeführt.</p>			

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten (medianen) Behandlungszeitraum sowie der fiktiven Hochrechnung auf ein Jahr. Gemäß der Fachinformation von Ramucirumab sind außer den erwähnten Kosten für die Betreuung des Patienten und den aufgeführten Laborkosten (Blutbild, Urinteststreifen zur Bestimmung einer Proteinurie, Gerinnung, formal nur für entsprechende Risikopatienten) und Zubereitungskosten (vgl. Tabelle 3-17) keine zwingend zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erbringen.

Für den Standardpatienten wurde pro Gabe ein Verbrauch von Ramucirumab von 616 mg ermittelt. Die Arzneimittelkosten für die Behandlung eines Patienten mit Ramucirumab belaufen sich demzufolge auf 2.488,94 € pro Zyklus (Infusion). Bei einer medianen Therapiedauer von sechs Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 14.933,61 € standardisiert auf ein Jahr von 64.712,33 €

Hochgerechnet auf die geschätzte minimale bzw. maximale Patientenzahl von 292 bzw. 588 ergeben sich somit jährliche Arzneimittelkosten für die mediane Therapiedauer von sechs Zyklen von 4.360.615,31 € bzw. 8.780.965,08 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für diesen Behandlungszeitraum werden auf minimal/maximal 160.214,56 € bzw. 322.623,84 € beziffert (siehe Tabelle 3-19). Somit ergeben sich insgesamt errechnete Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von minimal / maximal 4.520.829,87 € bzw. 9.103.588,92 € (unter Annahme von sechs medianen Therapiezyklen). Dieser Berechnung liegen die Zahlen der prinzipiell für eine Zweitlinien-Therapie in Betracht kommenden Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und AFP \geq 400 ng/ml zugrunde (nach Sorafenib-Therapie).

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.

Die Zielpopulation von Ramucirumab umfasst erwachsene Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und AFP \geq 400 ng/ml nach vorheriger Sorafenib-Therapie. Die GKV-Zielpopulation wurde im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 292 bis 588 Patienten. Zur Behandlung von Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom nach Progress unter oder Unverträglichkeit gegenüber Sorafenib war bis vor kurzem keine systemische Behandlung zugelassen oder im deutschen Markt verfügbar. Seit Ende 2018 ist Cabozantinib als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, zugelassen. Aufgrund der Zulassung von Lenvatinib in der systemischen Erstlinie des fortgeschrittenen oder inoperablen Leberzellkarzinoms (HCC) gibt es mittlerweile zudem eine Alternative zu Sorafenib. Aufgrund dieser Neuzulassungen in der Erst- und Zweitlinientherapie sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Ramucirumab nicht zuverlässig abzuschätzen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die potentielle GKV-Zielpopulation von Ramucirumab aufgrund der Zulassung von Lenvatinib in der Erstlinientherapie des HCC zukünftig verkleinert.

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich mit Ramucirumab behandelt werden. Es wird vermutet, dass ein größerer Anteil im ambulanten Bereich (onkologische Praxis oder Klinikambulanzen) behandelt werden wird.

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.

Da eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

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 hepatozelluläre Karzinom in Deutschland wurden die aktuellen Angaben des ZfKD und des RKI herangezogen. Zur Bestimmung der Prävalenz/Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurde die retrospektive BKK Beobachtungsstudie herangezogen.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der aktuellen Fachinformation sowie den Zulassungsstudien REACH und REACH-2 entnommen.

Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 16.08.2019) [10], die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, die Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder [9] sowie der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztliche Bundesvereinigung [11] 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 (Stand xxx 2019) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/020486>.
2. Eli Lilly and Company JVDE (REACH-2) Clinical Study Report. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018.
3. Eli Lilly and Company REACH-2/REACH Clinical Health Technology Assessment Toolkit - Assessment of Clinical Efficacy and Safety for LY3009806 Pivotal Study (REACH-2) and Pooled Studies (REACH-2 and REACH). 2018.
4. ImClone LLC. I4T-IE-JVBF (CP12-0919; REACH) Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2014.

5. ImClone LLC JVBF Full Clinical Study Report Alpha Fetoprotein Analyses Addendum. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2015.
6. Wong, M. C. S., Jiang, J. Y. U., Goggins, B. W., Fung, F. D. H., Wang, H. H. X. et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2016; 31 (Supplement 3): 412.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-056). 2017.
8. Destatis (Statistisches Bundesamt) Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017.
9. GKV-Spitzenverband Anlage 3 der Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2015.
10. WEBAPO InfoSystem. LAUER-Taxe Kompetenz online [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2019. 2019.
12. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.

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 HCC

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab als Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) bei HCC

HCC-Patienten sollten eine AFP-Konzentration im Serum von ≥ 400 ng/ml aufweisen; diese sollte vor der Behandlung mit Ramucirumab über einen validierten AFP-Test bestimmt werden [...].

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) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-21) 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 3-21: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie [1]

Initiale Ramucirumab-Dosis:	Erste Dosisreduktion auf:	Zweite Dosisreduktion auf:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist [...].

Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:

- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse [...]
- Gastrointestinale Perforationen [...]
- Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE Grad 3 oder 4 [...]
- Spontane Entwicklung von Fisteln [...]
- Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom [...].

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; Lungenkarzinom und hepatozelluläres Karzinom.

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 Minuten zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.

Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten [...], und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle thromboembolische Ereignisse

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

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für eine gastrointestinale Perforation erhöhen. Bei Patienten, die mit Ramucirumab behandelt wurden, sind Fälle von gastrointestinaler Perforation gemeldet worden. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Schwere Blutung

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

HCC-Patienten mit bekannter portaler Hypertonie oder einer Vorgeschichte von ösophagealen Varizenblutungen sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Ramucirumab gemäß dem medizinischen Standard auf Ösophagusvarizen gescreent und diese bei Vorliegen entsprechend behandelt werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mithilfe einer Standardtherapie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter

Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Für solche Patienten liegen nur sehr begrenzt Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Ramucirumab sollte bei diesen Patienten nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Bei mit Ramucirumab behandelten HCC-Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz an hepatischer Enzephalopathie als bei Placebo-Patienten berichtet [...]. Patienten sind auf klinische Zeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie zu überwachen. Tritt bei Patienten eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

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 bis 29 ml/min) sind für die Therapie mit Ramucirumab begrenzt Sicherheitsdaten verfügbar [...].

Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies entspricht etwa 4% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung anwenden.

Schwangerschaft

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

auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyramza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 Monate nicht stillen.

Fertilität

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

Überdosierung

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

Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in der Fachinformation in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und 4 Stunden bei 25°C gezeigt.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

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

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe [...].

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 Infu-

sionslösung 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 nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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.

Da der EPAR zur Ramucirumab in der neuen Indikation noch nicht vorliegt, wird stattdessen auf die europäischen Zulassungstexte referenziert. In Annex II B der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht [2]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Es ist für Ramucirumab kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen [2]:

In Annex II D der europäischen Zulassungstexte (EU-Risk-Management-Plan, EU-RMP) werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht [2]:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten EU-RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

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

- Die Korrelation mit VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 und sVEGFR3 im Plasma und VEGFR2 IHC wird eingereicht bis zum 15.12.2018.

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.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ramucirumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [3], siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
Hypertonie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2)
Proteinurie einschließlich nephrotisches Syndrom	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
Gastrointestinale Perforation	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
Hämorrhagische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8)
Leberversagen / Leberschädigung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2)
Hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit HCC	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)

Wichtige potentielle Risiken	
Schwere Infektion sekundär zu Neutropenie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
Reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom	Keine Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, aber routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere klinische Outcomes von venösen thromboembolischen Ereignissen	Keine Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, aber routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.6 und 5.3)
Fehlende Information	
Keine.	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: SmPC: Summary of Product Characteristics.	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation [1], den europäischen Zulassungstexten [2] und dem EU-RMP von Ramucirumab [3] 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 (Stand August 2019) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/020486>.
2. EMA Summary of Product Characteristics - Cyramza 10 mg /ml concentrate for solution for infusion. 2019.
3. Eli Lilly and Company EU Risk Management Plan (Version 9.1). 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay Alpha-Fetoprotein (AFP) EBM 32350	HCC-Patienten sollten eine AFP-Konzentration im Serum von ≥ 400 ng/ml aufweisen; diese sollte vor der Behandlung mit Ramucirumab über einen validierten AFP-Test bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1). <i>Seite 1, Abschnitt 4.2, Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) bei HCC</i>	ja
2	Verordnung von 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	nein ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>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.</p> <p><i>Seite 1, Abschnitt 4.2, Prämedikation</i></p>	
3	<p>Messen des Blutdrucks</p> <p>(enthalten in Versichertenpauschale)</p>	<p>Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist.</p> <p><i>Seite 2, Abschnitt 4.2, Hypertonie</i></p>	Ja
4	<p>Messung Proteinurie (Urinteststreifen)</p>	<p>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.</p> <p><i>Seite 2, Abschnitt 4.2, Proteinurie</i></p>	Ja
5	<p>Verabreichung durch einen Onkologen (Infusionstherapie)</p> <p>EBM 02101</p>	<p>Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.</p> <p>Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4), und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.</p> <p><i>Seite 2-3, Abschnitt 4.2, Art der Anwendung</i></p>	
6	<p>Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) • Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) • Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) 	<p>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.</p> <p><i>Seite 3, Abschnitt 4.4, Schwere Blutung</i></p>	Ja
7	<p>Ösophagoskopie (EBM 09317)</p>	<p>HCC-Patienten mit bekannter portaler Hypertonie oder einer Vorgeschichte von ösophagealen Varizenblutungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Ramucirumab gemäß dem medizinischen Standard auf Ösophagusvarizen gescreent und diese bei Vorliegen entsprechend behandelt werden.</p> <p><i>Seite 3, Abschnitt 4.4, Schwere Blutung</i></p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: August 2019 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2019 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza (Stand August 2019) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/020486>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2019. 2019.