

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

*Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3B**

*Monotherapie von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM Klassifikation (7. Auflage), Magenkarzinom .....	18
Tabelle 3-2: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Magenkarzinom.....	19
Tabelle 3-3: TNM Klassifikation (7. Auflage), Tumore des Ösophagus und AEG.....	20
Tabelle 3-4: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Adenokarzinome des Ösophagus und AEG .....	21
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Robert- Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C16.....	31
Tabelle 3-6: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Definition der Kohorten.....	36
Tabelle 3-7: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Identifikation der Subkohorten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom .....	38
Tabelle 3-8: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Patienten mit einem Magenkarzinom oder fortgeschrittenen Magenkarzinom, Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie in der GKV.....	40
Tabelle 3-9: Ermittlung der Obergrenze der für eine Ramucirumab Behandlung in Frage kommenden Patienten .....	42
Tabelle 3-10: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2019.....	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	47
Tabelle 3-13: Suchstrategie Epidemiologie der Erkrankung: EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations.....	50
Tabelle 3-14: Suchstrategie Medizinische und ökonomische Belastung durch die Erkrankung: ECONLIT, EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations .....	53
Tabelle 3-15: Suchstrategie Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland, EMBASE 1974 bis 21. August 2014.....	56
Tabelle 3-16: Suchstrategie Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland, MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations bis August 2014.....	57
Tabelle 3-17: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, EMBASE 1974 bis 21. August 2014.....	58
Tabelle 3-18: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations bis August 2014 .....	59
Tabelle 3-19: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, Cochrane .....	60

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-25: Komedikation in der REGARD Studie.....	79
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	80
Tabelle 3-27: Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen .....	81
Tabelle 3-28: 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) .....	83
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-30: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD Studie .....	97
Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	100

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Tumore des gastroösophagealen Überganges.....	14
Abbildung 3-2: Aufbau der Magenwand .....	15
Abbildung 3-3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms.....	25
Abbildung 3-4: Literaturrecherche Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland .....	32
Abbildung 3-5: Literaturrecherche Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom.....	34
Abbildung 3-6: Entwicklung der Inzidenz der Diagnose C16 in Deutschland von 2008 bis 2011 .....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AEG-Tumore	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	arterielle thromboembolische Ereignisse
BKK	Betriebskrankenkasse
BSC	Best Supportive Care
CF	Cisplatin / 5-Fluorouracil
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CX	Cisplatin / Xeloda <sup>®</sup> (Capecitabin)
DCF	Docetaxel / Cisplatin / Fluorouracil
DDD	Defined Daily Dose
DFL	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGC	Frühes Magenkarzinom (early gastric cancer)
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	Europäische Gesellschaft für chirurgische Onkologie
ESTRO	Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEJ	gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HAP	Herstellerabgabepreis
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
H. pylori	Helicobacter pylori
IARC	International Agency for Research und Cancer
ICD-10-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IRR	Infusions-bedingte Reaktionen
IU	International Unit
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NCI	National Cancer Institute
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PS	Performance Status
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
RKI	Robert-Koch-Institut
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPZ	Thromboplastinzeit
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [1].

Ramucirumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2]. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [3].

Eine entsprechende Bestätigung ist Gegenstand der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 11. Dezember 2013 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgang: 2013-B-100).

Ramucirumab als Monotherapie wurde auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie REGARD zugelassen, in der Ramucirumab in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo mit BSC untersucht wurde. Diese Studie stellt somit ohne Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie die Basis für die Erstellung dieses Dossiers und der Bewertung dar [4].

### 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).*

Ramucirumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2]. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [3]. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 11. Dezember 2013 stattgefunden (Vorgang: 2013-B-100). Dessen Niederschrift bestätigt die o.g. Sonderregelungen bei der Bewertung von Orphan Drugs und die Erfordernis, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens

für die Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [5].

Der Orphan Drug Status von Ramucirumab für die Therapie des Magenkarzinoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten klinisch signifikanten Nutzens [6] am 11. November 2014 im Rahmen der Zulassung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt [7].

*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 aufgrund des bestätigten Orphan Drug Status und des G-BA Beratungsgespräches vom 11. Dezember 2013 (Vorgang: 2013-B-100) [5].

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

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

Der Status von Ramucirumab als Orphan Drug ist auf der European Medicines Agency (EMA) Homepage dokumentiert [2]. Zudem wurde der Orphan Drug Status vom COMP am 11. November 2014 bestätigt [7].

Die Niederschrift des G-BA Beratungsgespräches (Vorgang: 2013-B-100) liegt dem Dossier anbei [5].

### **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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.

2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Committee for Orphan Medicinal Products, 2012 Juli. Report No.: EMA/COMP/337338/2012. 2012.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Aufgerufen am: 03.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
4. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-39.
5. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-100. Ramucirumab. 23.1.2014.
6. Eli Lilly and Company. Regulatory Response: Outstanding Issues. LY3009806 (IMC-1121B, Ramucirumab, Cyramza). Committee for Orphan Medicinal Products (questions 13-Oct-2014). 2014.
7. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes of the 11-13 November 2014 meeting. 2014 Dezember. Report No.: EMA/COMP/638338/2014.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die relevante Zielpopulation für eine Ramucirumab-Monotherapie sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, und damit Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (entsprechend der im Modul 3A beschriebenen Patientenpopulation), die jedoch für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Zur allgemeinen Erläuterung werden jedoch zunächst Begriffsbestimmungen vorgenommen sowie die verschiedenen Lokalisationen, Typen und Stadien der Erkrankung beschrieben.

#### Allgemeine Begriffsbestimmung

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

Die AEG sind wie die Magenkarzinome unter der gleichen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten der WHO (Weltgesundheitsorganisation) 10. Revision – ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Klassifikation (C16) - bösartige Neubildungen des Magens eingruppiert [4]. Die AEG werden zudem nach der Lokalisation des Tumors nach Siewert wie folgt eingeteilt:

AEG Typ I entstammen Zellen des distalen Ösophagus, infiltrieren den GEJ „von oben“. Die AEG I Tumore repräsentieren daher eine Gruppe der Ösophaguskarzinome und werden in diesem Dossier nicht behandelt. AEG Typ II stellen die eigentlichen Kardiakarzinome dar, während der Typ III als subkardiales Magenkarzinom den GEJ „von unten“ infiltriert [5]. Die AEG Typ II und III nach Siewert sind somit die eigentlichen GEJ-Karzinome und sind damit Gegenstand der weiteren Darstellung (vgl. Abbildung 3-1).

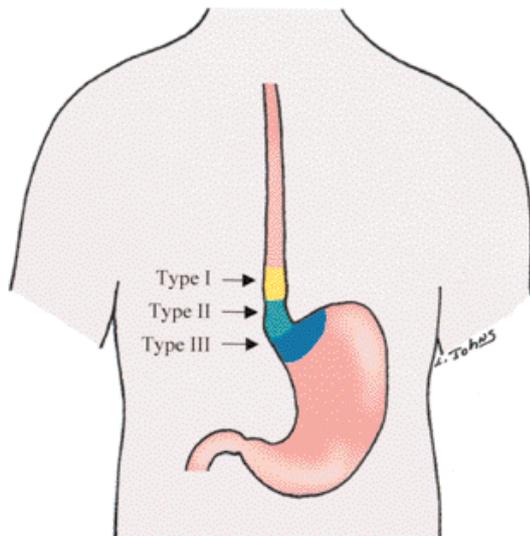


Abbildung 3-1: Tumore des gastroösophagealen Überganges

Abbildung aus: Jaskowiak, Posner. *Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction*. In: Posner et al., ed., *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. [5-6]

Adenokarzinome machen einen Anteil von ca. 90% aller malignen Neubildungen des Magens aus, während sich die restlichen aus Lymphomen, gastrointestinalen Stromatumoren, neuroendokrinen Tumoren und sonstigen Karzinomen zusammensetzen [2-3].

### Medizinische Klassifikation Magenkarzinom

Die ICD-10 [7] stuft das Magenkarzinom unter C16 - bösartige Neubildungen des Magens - ein, einschließlich C16.9 (Magen, nicht spezifiziert), C16.0 (Kardia), die die AEG einschließt sowie C16.1 (Fundus) [4].

### Magenkarzinom: Klassifikation der Erkrankung

Zur Charakterisierung der Erkrankung werden die Klassifikationssysteme nach Lauren [8] und der WHO [9] verwendet. Die Lauren-Klassifikation [8] basiert auf der Tumorlokalisation und dem histopathologischen Muster der Adenokarzinome und charakterisiert das Magenkarzinom entweder als diffusen oder intestinalen Typ [10]. Diffuse Adenokarzinome wachsen primär in die Magenwand und Mukosa, sind häufig im distalen Teil des Magens lokalisiert, betreffen tendenziell jüngere Menschen, neigen zu Metastasierungen des Bauchfells und haben eine schlechtere Prognose. Intestinale Adenokarzinome bilden in der Regel tubuläre oder Drüsenstrukturen im proximalen Bereich des Magens, metastasieren tendenziell in viszerale Organe wie die Leber und werden häufiger bei älteren Menschen beobachtet [10-11].

Die WHO-Klassifikation (2010) beschreibt neben einigen seltenen histologischen Varianten vier wichtige histologische Muster des epithelialen Magenkarzinoms, basierend auf dem Grad der Ähnlichkeit zu metaplastischem intestinalen Gewebe: papillär, tubulär, muzinös und schlecht kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinome). Tubuläre und papilläre

Adenokarzinome sind die häufigsten histologischen Typen, die vor allem beim frühen Magenkarzinom zu beobachten sind.

Papilläre Adenokarzinome betreffen tendenziell eher ältere Patienten, treten gehäuft im proximalen Magen auf und metastasieren häufig in die Leber und die Lymphknoten [12]. Muzinöse Adenokarzinome – ca. 10% aller Magenkarzinomfälle – werden so benannt, wenn der Tumor mehr als 50% extrazelluläre muzinöse Bestandteile enthält [12]. Siegelringzellkarzinome treten eher in späteren Stadien des Magenkarzinoms auf und bestehen aus einer Mischung von Siegelringzellen und Nicht-Siegelringzellen [12-13]. Im Allgemeinen zeichnen sich Siegelringzellkarzinome im Vergleich zu den sonstigen Adenokarzinomen nach Adjustierung für das Tumorstadium nicht durch eine schlechtere Prognose aus [13].

### **Tumorstadium: Frühes versus fortgeschrittenes Magenkarzinom**

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

Fortgeschrittene Magenkarzinomerkrankungen sind Adenokarzinome, die mindestens die Muscularis propria einschließen (vgl. Abbildung 3-2) [14].

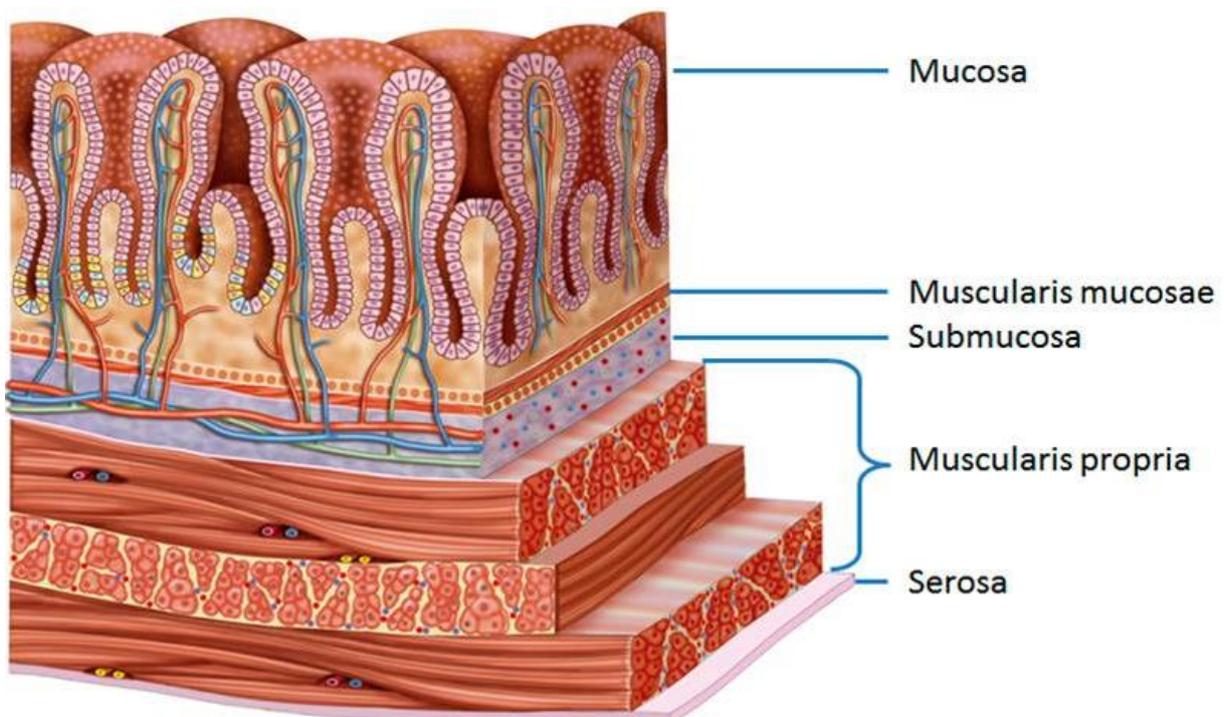


Abbildung 3-2: Aufbau der Magenwand [15]

EGCs stellen ca. die Hälfte der resezierten Magenkarzinomfälle in Asien im Gegensatz zu 15%-21% in westlichen Ländern [16] in denen fortgeschrittene Adenokarzinome die Mehrheit der diagnostizierten Fälle bilden. Die kurative Chirurgie bzw. eine Gastrektomie ist die bevorzugte Therapieoption für EGCs [16], mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 85% [16] bzw. 90% [17]. Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom weisen in der Regel Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose auf, so dass ihre Prognose daher schlechter ist. Nach einer aktuellen Übersicht weisen mehr als die Hälfte der Magenkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose oder einer Resektion Lymphknotenmetastasen auf und das Gesamtüberleben nach einer potentiell kurativen Resektion ist signifikant länger bei Patienten mit negativem als mit positivem Lymphknotenstatus. Es gibt allerdings weiterhin kontroverse Diskussionen hinsichtlich des optimalen Umfangs einer Lymphknotenentfernung im Rahmen einer potentiell kurativen Operation, da zwei randomisierte europäische Studien für eine umfangreiche Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil, aber eine erhöhte Mortalität und Morbidität zeigten [18].

### Ätiologie und Risikofaktoren

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) den wichtigsten Risikofaktor darstellt [19]. Von den identifizierten Risikofaktoren sind einige spezifisch für das Magenkarzinom, während andere spezifisch für AEG sind, wodurch die unterschiedliche Ätiologie dieser Subtypen deutlich wird.

Faktoren, die das Risiko für Adenokarzinome des Magens erhöhen, sind eine Ernährung mit hohem Anteil an geräucherten, gesalzenen oder gepökelten Lebensmitteln, getrocknete Fisch- und Fleischspezialitäten sowie industriell verarbeitete Kohlenhydrate [20-22], eine *H. pylori* Infektion des Magens [23], eine familiäre Magenkarzinomanamnese [19,24-25], genetische Prädisposition wie z. B. eine Mutation im E-Cadherin-Gen [19] sowie Rauchen [20]. Weitere Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, höheres Alter (z. B. über 50 Jahre) sowie eine nicht-kaukasische Herkunft [26]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [27].

Eine Infektion mit *H. pylori* induziert eine chronische Gastritis, die bei einem Teil der Patienten über eine atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie zu einem Magenkarzinom führen kann [19]. Es besteht hier eine Abhängigkeit von Wirts- und Umweltfaktoren sowie der genetischen Ausstattung des infizierenden *H. pylori*-Stammes [19,28].

Die im Vergleich zum Adenokarzinom des Magens etwa zehnmal selteneren AEG haben ein unterschiedliches Risikoprofil und epidemiologische Charakteristika [29]. Die wichtigsten Risikofaktoren für AEG sind ein Barrett-Ösophagus [5,30] als eine Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), Rauchen, Übergewicht sowie eine GERD selbst [31-33]. Im Gegensatz dazu sind *H. pylori* Infektionen nachweislich mit einer erniedrigten Inzidenz von AEG assoziiert [33-35]. Die grundlegenden Mechanismen dieses Zusammenhangs sind derzeit noch unklar. Vermutete Mechanismen sind eine verminderte

Magensäureproduktion, eine Deregulation von Zytokinen bzw. Hormonen oder Mikrobiomveränderungen [33].

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

### **Tumorstaging**

Die Stadieneinteilung des Tumors, das sogenannte „Staging“, basiert auf Größe und / oder Umfang bzw. der Ausbreitung des Primärtumors im Körper [36]. Die genaue Bestimmung des jeweiligen Stadiums des Tumors jedes einzelnen Patienten ist der Schlüssel für die optimale Behandlungsstrategie und die Abschätzung der weiteren Prognose.

Die TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation [37] ist das am weitesten verbreitete und von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) [38], der japanischen Gastric Cancer Association [39] und der European Society for Medical Oncology (ESMO) [40-41] akzeptierte Staging System. Die TNM-Einteilung (7. Auflage) basiert auf der Größe und Ausdehnung des Primärtumors in das umgebende Gewebe (T), der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (N) sowie auf dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Weiterhin gibt das AJCC eine Einteilung in klinische Stadien nach dem anatomischen Staging (7. Auflage) vor. Hierbei werden prognostisch ähnliche Patientenkohorten durch das TNM-Stadium definiert und als klinisches Stadium benannt [38,42].

Das AJCC Staging Manual [38] gibt unterschiedliche TNM Staging Systeme für Karzinome des Magens (distal und proximal) sowie für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs an. Diese werden in folgender Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation (7. Auflage), Magenkarzinom [42]

<b>T = Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
<b>T1</b>	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
<b>T1a</b>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
<b>T1b</b>	Tumor infiltriert Submukosa
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltriert Subserosa und Bindegewebe ohne Infiltration des viszeralen Peritoneums oder benachbarter Strukturen. T3 Tumore schließen solche mit einer Ausbreitung in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum oder in das große oder kleine Netz ein, ohne Perforation des viszeralen Peritoneum
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Serosa (viszerales Peritoneum) oder benachbarte Strukturen
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert Serosa (viszerales Peritoneum)
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen, z. B. Milz, Querdarm, Leber, Diaphragma, Pankreas, Bauchdecke, Nebenniere, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum
<b>N = Lymphknotenstatus</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M = Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 3-2: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Magenkarzinom [42]

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

### Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs

Die Staging-Systeme für AEG variieren in unterschiedlichen Ländern [43]. In Deutschland sowie vielen anderen Ländern werden AEG (Tumore, die im Abstand von fünf cm proximal zum Magen liegen und in den gastroösophagealen Übergang hineinreichen) basierend auf der siebten Auflage des AJCC-Staging-Manuals [38] nach dem TNM-Schema der Ösophaguskarzinome klassifiziert (vgl. Tabelle 3-3) [44]. Das Staging-System der Ösophagustumore ist ähnlich wie jenes für das Magenkarzinom aufgebaut, schließt aber auch eine zusätzliche Kategorie G ein, die sich auf den Grad des Tumors nach mikroskopischer Auswertung bezieht (Tabelle 3-4) [38].

Tabelle 3-3: TNM Klassifikation (7. Auflage), Tumore des Ösophagus und AEG [44]

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

Tabelle 3-4: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (7. Auflage), Adenokarzinome des Ösophagus und AEG [44]

Stadium	T	N	M	Grad
<b>Stadium 0</b>	Tis (HGD)	N0	M0	1
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0	1-2
<b>Stadium IB</b>	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2
<b>Stadium IIA</b>	T2	N0	M0	3
<b>Stadium IIB</b>	T3	N0	M0	Jeder
	T1-2	N1	M0	Jeder
<b>Stadium IIIA</b>	T1-2	N2	M0	Jeder
	T3	N1	M0	Jeder
	T4a	N0	M0	Jeder
<b>Stadium IIIB</b>	T3	N2	M0	Jeder
<b>Stadium IIIC</b>	T4a	N1-2	M0	Jeder
	T4b	Jedes N	M0	Jeder
	Jedes T	N3	M0	Jeder
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder
HGD=hoch-gradige Dysplasie				

### Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Symptome des Magenkarzinoms sind Verdauungsbeschwerden, abdominale Beschwerden, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, frühes Sättigungsgefühl, Anorexie, Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust und Blutungen [45]. Spezielle Symptome für AEG sind Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Schlucken und Gewichtsverlust [5]. Da die Symptome unspezifisch sind, wird die Diagnose besonders in westlichen Ländern oft erst in einem späten Verlauf der Erkrankung bzw. in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 25% für alle Stadien [46].

In den westlichen Ländern werden zudem 80-90% der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz mit 5-Jahres-Überlebensraten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium kleiner 10% [47]. Ohne Therapie versterben Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach wenigen Monaten. Patienten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium weisen damit insgesamt eine schlechte Prognose auf.

## Diagnose und Screening

Die Endoskopie als „Goldstandard“ zur Diagnose eines Magenkarzinoms ermöglicht die direkte Darstellung der Magenschleimhaut, die Detektion winziger Läsionen beim frühen Magenkarzinom und die Biopsie der Schleimhaut zur histopathologischen Auswertung [48-50]. Mit der Endoskopie kann die diagnostische Sensitivität bis zu 98% betragen [51]. Die Computertomographie (CT) als ein nicht-invasives Verfahren wird routinemäßig zur Diagnostik der Ausbreitung in Lymphknoten oder andere Organe (der Metastasierung) bei Patienten mit einem Magenkarzinom durchgeführt [1]. Obwohl mittels CT-Aufnahmen Lebermetastasen und andere Fernmetastasen (M) diagnostiziert werden können, werden in der Regel die Lymphknotenbeteiligung (N) nicht ausreichend erfasst und die Tumorgöße (T) überschätzt [1]. Daher wird im Rahmen der ersten Diagnose eine zusätzliche endoskopische Ultraschalluntersuchung angewendet, um die Tumorgöße und die regionale Lymphknotenbeteiligung zu erfassen. Die endoskopische Ultraschalluntersuchung ist jedoch andererseits nicht zur Erfassung von Fernmetastasen geeignet [1]. Die Laparoskopie als invasivste Form des Stagings ist zur Diagnostik von peritonealen Metastasen sensitiver als eine CT; wichtig ist dies, da eine peritoneale Metastasierung eine kurative Resektion zumeist ausschließt [52-53]. Die routinemäßige Durchführung einer Laparoskopie ist in Deutschland jedoch unüblich.

Ein Massen-Screening kann in der Früherkennung und Diagnose von Magenkarzinomen hilfreich sein. Das Magenkarzinom ist potenziell heilbar und die Prognose und das Überleben der Patienten wird verbessert, wenn es in einem frühen Stadium erkannt und behandelt wird [54].

Viele Länder in Ostasien mit hohen Inzidenzraten entwickelten entsprechende nationale Leitlinien zum Screening auf Magenkarzinome [55], die die Früherkennung und Diagnose eines Magenkarzinoms erleichtern. Sie ermöglichen, dass die Mehrheit (50% bis 80%) der Tumore in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden [55]. Die meisten anderen, vor allem westliche Länder haben keine nationalen Screening-Programme. Insbesondere in den westlichen Ländern wird die Diagnose Magenkarzinom daher in der Regel erst im späteren Verlauf der Erkrankung gestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind etwa 80% der Adenokarzinome des Magens in einem fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen oder metastasierten) Stadium mit der dementsprechend deutlich eingeschränkteren Prognose [9].

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

## Inzidenz

Im Jahr 2012 wurden nach GLOBOCAN-Daten mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Unter diesen waren nahezu eine Million Menschen

mit diagnostiziertem Magenkarzinom (6,8%), so dass das Magenkarzinom die fünfthäufigste diagnostizierte Krebserkrankung in der Welt darstellt. Mehr als 70% aller Fälle eines Magenkarzinoms traten in Entwicklungsländern, insbesondere in Ostasien, auf und die Inzidenzraten für Männer waren dabei fast doppelt so hoch wie die bei Frauen [56].

Die geschätzten Inzidenzraten für das Magenkarzinom in Europa betragen für 2008 149.200 Fälle [57], für 2012 139.595 Fälle [58]. Insgesamt zeigten sich sowohl eine Abnahme der Inzidenzraten und der Mortalität in der Europäischen Union (EU), mit weiterhin relativ hoher Inzidenz insbesondere in Osteuropa [46].

### **Mortalität**

Das Magenkarzinom ist weltweit die dritthäufigste Krebs-Todesursache mit etwa 723.000 Todesfällen im Jahr 2012 und einer doppelt so hohen Sterblichkeit für Männer im Vergleich zu Frauen [56].

Die höchsten geschätzten Mortalitätsraten liegen in Ostasien, die niedrigsten in Nordamerika. Hohe Mortalitätsraten werden für beide Geschlechter in Zentral- und Osteuropa sowie in Zentral- und Südamerika beschrieben [56].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [57], für 2012 107.313 Todesfälle [58].

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

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [59]. Es handelt sich also um die Therapie eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, entsprechend Stadium IV gemäß der Tabelle 3-2 und Tabelle 3-4 und / oder bei lokaler Inoperabilität T4 nach der Tabelle 3-1 und Tabelle 3-3.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Magenkarzinom ist weltweit je nach Quelle die vierthäufigste [60-61] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 die fünfthäufigste [56] Tumorart sowie die zweithäufigste [60-61] bzw. dritthäufigste [56] Krebstodesursache, so dass die Therapie des Magenkarzinoms auch weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden gesundheitlichen Herausforderungen darstellt. Die 5-Jahres-Überlebensraten für ein Magenkarzinom betragen über alle Stadien berechnet ca. 24%. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten [47,62]. Mehr als die Hälfte der Adenokarzinome des Magens werden in einem fortgeschrittenen Stadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert) diagnostiziert, in dem eine potentiell kurative Operation nicht mehr möglich ist [63]. In westlichen Ländern werden zudem 80-90% der Patienten entweder in einem fortgeschrittenen inoperablem bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [47].

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

### **Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim Magenkarzinom**

Für Patienten, bei denen ein Magenkarzinom oder AEG in einem frühen Krankheitsstadium oder mit lokalisierter Erkrankung diagnostiziert wird, ist die chirurgische Resektion mit teilweiser oder vollständiger Gastrektomie die einzige Option mit einem kurativen Potential [64]. Allerdings kommen lediglich Patienten mit einem erhaltenen Allgemeinzustand für diese chirurgische Intervention in Betracht.

Studien haben zudem gezeigt, dass die Kombination von Chirurgie mit einer perioperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie die 5-Jahres-Überlebensraten verbessert [65-66]. Dieser Therapieansatz wird häufig in den USA und Europa verfolgt [67]. Grundsätzlich kann für Patienten mit einem Magenkarzinom auch eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie in Betracht gezogen werden, diese wird jedoch hauptsächlich in asiatischen Ländern durchgeführt [65]. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist eine weitere Option und stellt noch immer den Standard der Versorgung der Patienten in den USA dar, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen [67]. Verschiedene Kombinationen von präoperativen und postoperativen Chemotherapie und Bestrahlung werden derzeit untersucht.

Trotz einer Resektion mit initial kurativer Intention erleiden bis zu 70% der Patienten ein dann häufig inkurables Rezidiv [68]. Bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom, für die keine kurative Option (mehr) existiert, ist eine palliative, antineoplastische Therapie die einzige Alternative zu BSC. Hauptziel der palliativen (Chemo-) Therapie ist der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität (QoL) für die Patienten durch Linderung von Schmerzen, Symptomlinderung sowie psychologische und soziale Unterstützung. Es wurde nachgewiesen, dass systemische Chemotherapien zu einem erhöhten Gesamtüberleben, verbesserter Symptomkontrolle und QoL im Vergleich zu BSC alleine führen [69]. Diese Therapie sollte Patienten mit einem entsprechend ausreichenden Allgemeinzustand angeboten werden. Eine endoskopische oder strahlentherapeutische palliative Therapie, einschließlich des Einsatzes von Metallstents,

Bougierung, Laserablationen oder endoskopischer Brachytherapie kann zur Symptomlinderung, insbesondere bei Patienten mit einem AEG, eingesetzt werden.

### Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten und Leitlinien:

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

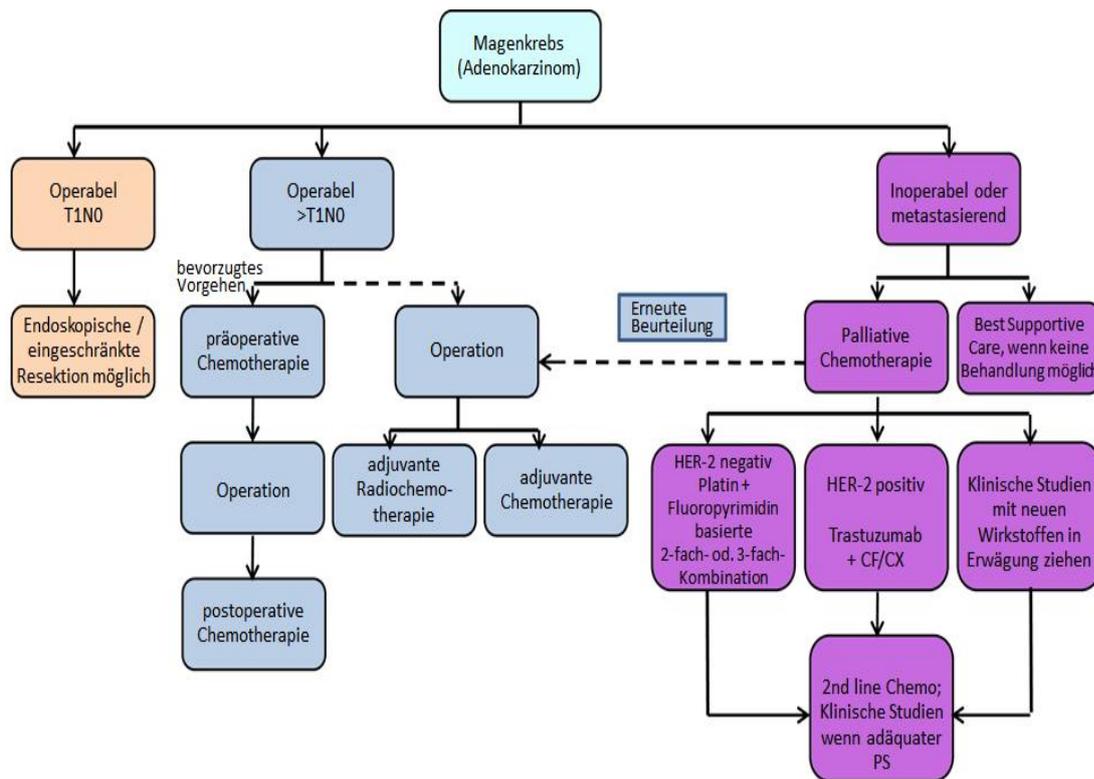


Abbildung 3-3: Algorithmus zur Therapie des Magenkarzinoms [40]

### Palliative Erstlinien-Therapie beim Magenkarzinom

Für Patienten mit einem nicht operablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom ist nach internationalen und der deutschen S3-Leitlinie eine Chemotherapie der wesentliche Bestandteil der palliativen Therapiestrategie. Es stehen einige Zytostatika für eine Erstlinien-Therapie zur Verfügung. Derzeit existiert kein weltweit anerkannter Standard bezüglich des bevorzugten Chemotherapie-Regimes für fortgeschrittene Magenkarzinom-Patienten. In den jeweiligen Leitlinien zur Therapie des Magenkarzinoms bestehen in verschiedenen Ländern, vor allem zwischen asiatischen und westlichen Ländern, teilweise deutliche Unterschiede im Behandlungsansatz. Eine Zweifachkombination mit S-1-(Tegafur) und Cisplatin ist der Standard in der Erstlinien-Therapie in Japan [70]. In westlichen Ländern

wird häufiger eine Dreifachkombination mit einem Taxan, Platin und Fluoropyrimidin in der Erstlinien-Therapie verwendet [64,71].

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

Häufiger verwendete Zweifachkombinationen sind Cisplatin und 5-FU (CF), Cisplatin und Capecitabin (CX), Oxaliplatin und 5-FU oder Irinotecan und 5-FU [72].

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

Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO), Europäische Gesellschaft für chirurgische Onkologie (ESSO) und Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie (ESTRO) - ESMO-ESSO-ESTRO-Leitlinie - verweist für Patienten im Stadium IV auf die übliche Verwendung einer Platin / Fluoropyrimidin-Kombination, zudem auf die bereits erwähnte kontroverse Diskussion zur Verwendung von Dreifachkombinationen. Dies gilt um so mehr, als der Benefit in Meta-Analysen nur für Anthracyclinkombinationen gezeigt wurde [40-41]. Der Einsatz von Trastuzumab als zielgerichtete Substanz wird bei Patienten mit HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2) positiven Tumoren empfohlen [40-41].

Zusammenfassend sollte gemäß der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Als Therapieziel wird die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der QoL beschrieben. Bei Tumoren ohne HER2-Überexpression ist eine systemische platin- / fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert. Eine Dreifachkombination führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachkombination zu einem signifikanten Überlebensvorteil, allerdings verbunden mit einer höheren Rate an Toxizitäten. Eine Dreifachkombination sollte daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden [19].

### **Zweitlinien-Therapie (second-line-Therapie)**

Trotz initialem Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie erleiden Patienten einen Progress unter Erstlinien-Therapie oder ein Rezidiv danach [64]. Für diese beiden Therapiesituationen existieren keine weltweit akzeptierten Standards und für Deutschland kein explizit für diese Therapielinie zugelassenes Medikament [61]. 2011 konnte mit einer kleinen, offenen,

randomisierten Phase-III-Studie (40 Patienten) mit Irinotecan als Zweitlinien-Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC in kaukasischen Patienten gezeigt werden [74]. Auch für Docetaxel konnte in einer offenen multizentrischen Phase-III-Studie (COUGAR02) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC in kaukasischen Patienten gezeigt werden [75]. In japanischen bzw. asiatischen Studien mit geringer Patientenzahl wurden Zweitlinien-Therapien in der Regel auf Irinotecan- oder Taxan-Basis untersucht [71-73,76-77]. Auch in diesen offenen, methodisch somit weniger hochwertigen Studien konnte eine Steigerung des Gesamtüberlebens durch eine Chemotherapie in der Zweitlinie nachgewiesen werden, so dass Patienten in dieser Therapiesituation eine Prognose von ca. 4-6 Monaten medianes Gesamtüberleben aufweisen.

Weitere randomisierte Studien zur Abklärung des Stellenwertes verschiedene Substanzen und Schemata in der Zweitlinien-Therapie werden z. Z. durchgeführt.

Eine Zweitlinien-Therapie, die Irinotecan oder ein Taxan wie z. B. Docetaxel einschließt, wird üblicherweise nur bei Patienten mit gutem Performance Status zur Kontrolle der Tumorsymptome und Verbesserung der QoL empfohlen. Einige Leitlinien, z. B. die der ESMO, führen für eine Zweitlinien-Therapie eine nachgewiesene Verbesserung des Gesamtüberlebens gegen BSC an und empfehlen Therapieoptionen wie Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel oder alternativ einen „Rechallenge“ der Chemotherapie, die zuvor bereits in der Erstlinie eingesetzt worden ist, falls die Tumorprogression frühestens drei Monate nach der Erstlinie eintritt [40-41]. Andere Leitlinien z. B. der Japanese Gastric Cancer Association, empfehlen die Verwendung einer von der Erstlinien-Therapie abweichenden Substanz [70]. In der ESMO-Leitlinie 2014 wird zudem eine Ramucirumab-Monotherapie basierend auf der REGARD Studie für die Zweitlinien-Therapie mit einer IB Empfehlung aufgeführt [40].

In asiatischen Ländern erhalten etwa 50-75% der Patienten Zweitlinien-Therapie, während in westlichen Ländern der Anteil deutlich geringer ist [64,78-80]. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf aktuellen Phase-III-Studien als zwischen 14% und 45% liegend bezeichnet [81]. Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf die Zweitlinien-Therapie wie z. B. der Performance Status, Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert), vorheriges Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie oder kumulative Toxizitäten [64].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweit-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte die jeweilige Vortherapie berücksichtigen. Mögliche Regime sind die Monotherapie mit Irinotecan, Taxanen sowie unterschiedliche Kombinationsregime [19], ohne dass für diese Substanzen eine Zulassung für diese Indikation bzw. Therapielinie vorliegt.

### **Zielgerichtete Therapien:**

In den letzten zehn Jahren wurden zielgerichtete Therapien, z. B. Trastuzumab [82], Lapatinib [83], Everolimus [84] und Bevacizumab [85] für die Behandlung des Magenkarzinoms untersucht. Trastuzumab (Herceptin) ist bislang die einzige dieser Substanzen mit einer in Studien nachgewiesenen signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, so dass eine

Zulassung zur Erstlinien-Therapie für das HER2-positive Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin erfolgte [82].

**Prognose:**

In einem fortgeschrittenen Tumorstadium beträgt die Lebenserwartung der Patienten ohne Chemotherapie in der Regel nur wenige Monate. Auch unter einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie werden nur Gesamtüberlebenszeiten von 9-11 Monaten beobachtet [47]. Bei fehlenden, explizit für die Zweitlinien-Therapie zugelassenen Therapieoptionen beträgt das mediane Überleben bei einem Progress nach / unter einer Erstlinien-Therapie mit BSC 3,6 bzw. 3,8 Monate [61]. Nicht zugelassene, aber in Studien untersuchte Substanzen wie Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel zeigen in diesem Patientenkollektiv eine nachgewiesene Verlängerung des medianen Überlebens auf 4-6 Monate im Vergleich zu BSC [40-41,74-76].

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

Ramucirumab kann als zielgerichtete Therapie gegen den vaskulären endothelialen VEGFR-2 und als erste spezifisch für diese Therapielinie, d. h. für Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie, zugelassene Behandlungsoption einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten bringen.

**3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zwei Publikationen mit Informationen zur Epidemiologie des Magenkarzinoms [86-87] wurden mit Hilfe einer elektronischen Datenbank-Suche (siehe Recherchen in Abschnitt 3.2.6 Informationsbeschaffung) identifiziert; zudem wurden Berichte aus dem WHO-GLOBOCAN-Projekt [56], der Krebshäufigkeit in fünf Kontinenten (CI5-Projekt) [88-89], ein retrospektiver europäischer Datenbank-Review von Krebsregistern [90] und sieben länderspezifische Register [91-97] bei einer Handsuche gefunden.

Eine der beiden in der elektronischen Datenbank-Suche identifizierten Publikationen war eine bevölkerungsbasierte Registerstudie [86], die andere ein Chart-Review eines Krankenhauses [87].

Das GLOBOCAN-Projekt liefert länderspezifische Schätzungen der Epidemiologie verschiedener Krebsarten in 184 Ländern [56]. Die Schätzungen basieren auf Daten, die in länderspezifischen nationalen und regionalen Krebsregistern erhoben wurden [56]. Die Datenqualität zwischen den einzelnen Ländern weist deutliche Unterschiede auf, mit einer höheren Qualität in entwickelten Ländern als in Entwicklungsländern [56]. Das CI5-Projekt bietet Informationen über nationale und regionale registerspezifische Krebs-Inzidenzraten mit Daten zu Geschlecht, Alter und Krebsart für Länder in fünf Kontinenten [98]. Zusätzlich liefert das CI5-Projekt Informationen zur Validität und Vollständigkeit der Daten [98].

### **Multinationale Daten**

Multinationalen Inzidenzraten zum Magenkarzinom wurden aus GLOBOCAN [56] und CI5-Daten entnommen [58]. Alle Daten (Inzidenz, Mortalität) werden als altersstandardisierte Angaben (ASR) dargestellt, sofern nicht anders angegeben. Schätzungen zur Prävalenz des Magenkarzinoms beruhen ebenfalls auf Angaben aus GLOBOCAN [56] wie auch Schätzungen zur Mortalität.

### **Inzidenz**

Im Jahr 2012 wurden nach GLOBOCAN-Daten mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert [56]. Unter diesen waren nahezu eine Million Menschen mit diagnostiziertem Magenkarzinom (6,8%), so dass das Magenkarzinom die fünfthäufigste diagnostizierte Krebserkrankung in der Welt darstellt. Mehr als 70% aller Fälle eines Magenkarzinoms traten in Entwicklungsländern, insbesondere in Ostasien, auf und die Inzidenzraten für Männer waren dabei fast doppelt so hoch wie die bei Frauen.

In den letzten Jahrzehnten hat die Häufigkeit des Magenkarzinoms bei Männern als auch Frauen abgenommen, vor allem in Japan und Südkorea und damit in Ländern mit einer historisch hohen Magenkarzinom-Inzidenz [99].

Für die Kardiakarzinome, AEG und die unteren Ösophagus-Adenokarzinome gibt es je nach Land unterschiedliche Trends bei den Inzidenzen. In den USA z. B. stieg die Inzidenz von AEG zwischen 1973 und 1996, während sie zwischen 1996 und 2008 leicht gesunken ist [33].

Die geschätzte Inzidenz für das Magenkarzinom in Europa beträgt für 2008 149.200 Fälle [57], für 2012 139.595 Fälle [58]. Insgesamt zeigten sich sowohl eine Abnahme der Inzidenzraten und der Mortalität in der EU, mit weiterhin relativ hoher Inzidenz insbesondere in Osteuropa [46].

### **Mortalität**

Das Magenkarzinom ist weltweit die dritthäufigste Krebs-Todesursache mit etwa 723.000 Todesfällen im Jahr 2012 und einer doppelt so hohen Sterblichkeit für Männer im Vergleich zu Frauen [56].

In den letzten Jahrzehnten ist die Magenkarzinom-Sterblichkeit in Ländern mit hoher Inzidenz wie Japan und Südkorea dramatisch gesunken, während der Rückgang in Ländern mit niedriger Inzidenz (z. B. Australien, Kanada, USA) geringer ausgefallen ist [56].

Die geschätzten Mortalitätsraten für Europa betragen für 2008 116.600 Todesfälle [57], für 2012 107.313 Todesfälle [58].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensdaten für Europa zwischen 2000 und 2007 werden mit 25,1%, für Deutschland mit 31,3% geschätzt [90], während für Deutschland für den Zeitraum 2002-2006 auch alterstandardisierte relative 5-Jahres-Überlebensraten von 31,8% angegeben werden [100].

### **Situation in Deutschland**

Entsprechend des Berichtes des Robert-Koch-Institut (RKI) wird die Zahl der Neuerkrankungen an Magenkarzinom (ICD-10 C16.x) in Deutschland für das Jahr 2010 auf 15.840 Fälle (9.150 Männer, 6.690 Frauen, vgl. Tabelle 3-5) geschätzt [27]. Die Inzidenz-Daten der International Agency for Research and Cancer (IARC) zeigen vergleichbare Ergebnisse für das Jahr 2012 (16.015 Fälle) mit einer Mortalität von 9.714 und einer 5-Jahres-Prävalenz von 24.454 [101]. Darüber hinaus zeigten die Inzidenz-Daten von Krebsregistern verschiedener Bundesländer hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ebenfalls eine vergleichbare Zahl von 16.684 Magenkarzinom-Patienten für das Jahr 2010 [102].

Eine von 74 Frauen und einer von 52 Männern muss derzeit damit rechnen, im Laufe des Lebens an einem Magenkarzinom zu erkranken [27].

Die Hochrechnungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zeigen eine Anzahl an Neuerkrankungen für das Jahr 2010 mit 16.791 und für das Jahr 2011 mit 16.795 Fällen, davon 10.119 Männern und 6.676 Frauen und bestätigen die erhöhte Inzidenz bei Männern [103].

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Robert- Koch-Instituts für Deutschland, ICD-10 C16 [27]

	2009	2009	2010	2010	2014 Prognose	2014 Prognose
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Neuerkrankungen</b>	9.500	6.650	9.150	6.690	9.100	6.200
<b>Rohe Erkrankungsrate (ER)</b>	23,7	15,9	22,8	16,1	22,8	15,2
<b>Standard. ER</b>	16,6	8,6	15,7	8,5	14,3	7,7
<b>Sterbefälle</b>	5.783	4.461	5.777	4.400		
<b>Rohe Sterberate (SR)</b>	14,5	11,1	14,7	10,9		
<b>Standard. SR</b>	10,0	5,4				
<b>5-Jahres Prävalenz</b>	19.700	14.000	19.500	13.800		
<b>Absolute 5-Jahres-Überlebensrate 2009-2010</b>			27 (21-30)	27 (22-31)		
<b>Relative 5-Jahres-Überlebensrate 2009-2010</b>			33 (25-36)	33(26-36)		

Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch.

Seit mehr als 30 Jahren ist in Deutschland – wie auch in anderen westlichen Industrienationen – ein stetiger und weiter anhaltender Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkarzinomen zu beobachten. Internationale und regionale Vergleiche der Sterbe- und Erkrankungsdaten zeigen dabei ein West-Ost-Gefälle in Europa und innerhalb Deutschlands. Die Erkrankungsdaten aller östlichen deutschen Bundesländer fallen mit Ausnahme Berlins höher aus als in den westlichen Bundesländern. Die 5-Jahres-Überlebensraten mit einem Magenkarzinom haben sich in letzter Zeit zwar weiter auf jetzt 33% verbessert, liegen im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen jedoch weiterhin eher ungünstig [27].

Zur Ermittlung von Publikationen zur Epidemiologie des Magenkarzinoms in Deutschland wurden die im Folgenden beigefügten Literaturrecherchen mit den jeweils beschriebenen Suchstrategien durchgeführt und nach relevanten Quellen für den deutschen Versorgungskontext gesucht (Abbildung 3-4):

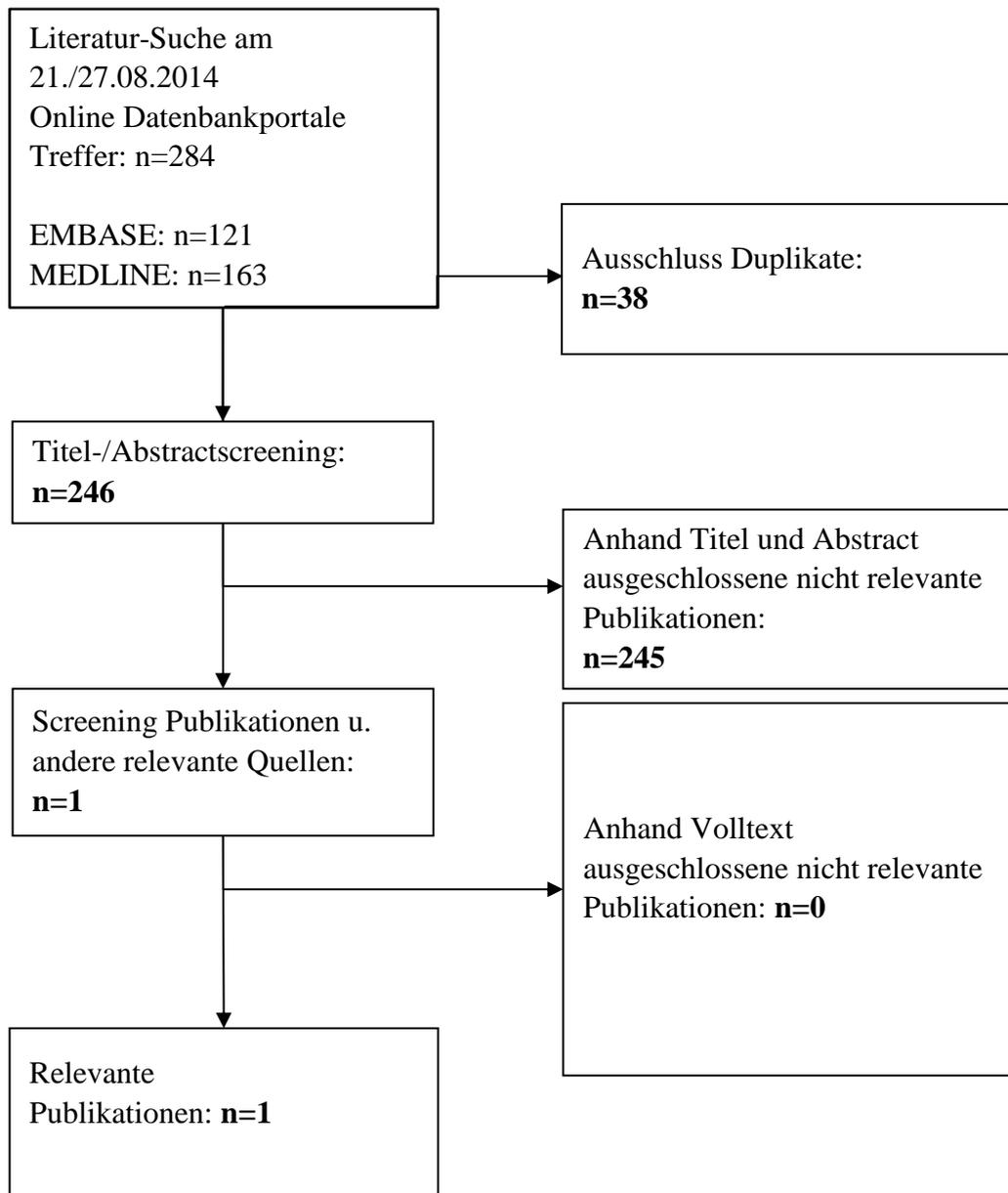


Abbildung 3-4: Literaturrecherche Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland

Von den identifizierten 163 (Ovid MEDLINE) bzw. 121 (Embase) Publikationen wurde nach Durchsicht und Aussortieren von Duplikaten eine von Zittel aus dem Jahr 2002 [104] als relevant eingestuft (siehe Recherchen in Abschnitt 3.2.6 Informationsbeschaffung).

Diese beschreibt u. a. die Epidemiologie des Magenkarzinoms in Deutschland und gibt für den damaligen Zeitraum eine Zahl von etwa 15.000 bis 20.000 Neuerkrankungen und etwa 11.000 bis 15.000 Todesfälle pro Jahr aufgrund eines Magenkarzinoms an. Die Inzidenz für die Bundesrepublik Deutschland wird mit 15 Fällen / 100.000 Männer sowie mit zehn Fällen /

100.000 Frauen pro Jahr beziffert mit einer etwa fünf Fälle / 100.000 Einwohnern pro Jahr höheren Inzidenz in den „neuen“ Bundesländern [104].

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

### **Häufigkeit einer Zweitlinien-Therapie**

In den westlichen Ländern werden 80-90% der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [47]. Genauere Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer Erstlinien-Therapie liegen nicht vor. Es existieren zudem keine genauen Daten zur Häufigkeit des Einsatzes einer Zweitlinien-Therapie in Deutschland. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf aktuellen Phase-III-Studien als zwischen 14% und 42-45% liegend bezeichnet [81]. Diese Zahlen geben jedoch nicht direkt die Situation für Deutschland wieder, sondern basieren auf den ausgewerteten Daten der im Review eingeschlossenen multinationalen klinischen Studien.

In einer Meta-Analyse von elf Studien, in denen die prozentuale Häufigkeit einer Zweitlinien-Therapie aufgeführt ist, wird für die asiatischen Studien ein Einsatz einer Zweitlinien-Therapie von 72,1% versus 33,9% für nicht-asiatische Studien angegeben [105]. Für europäische Patienten wird in der AVAGAST Studie ein Anteil von 31% [85], für zwei Studien mit deutschen bzw. schweizer Patienten 39% [106] bzw. 51,8% [107] benannt.

Eine zusätzliche Literaturrecherche nach relevanten Quellen für den deutschen Versorgungskontext zur Häufigkeit einer durchgeführten Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom wurde mit der entsprechenden Suchstrategie (Recherche in Abschnitt 3.2.6 Informationsbeschaffung) durchgeführt und ist in Abbildung 3-5 dargestellt:

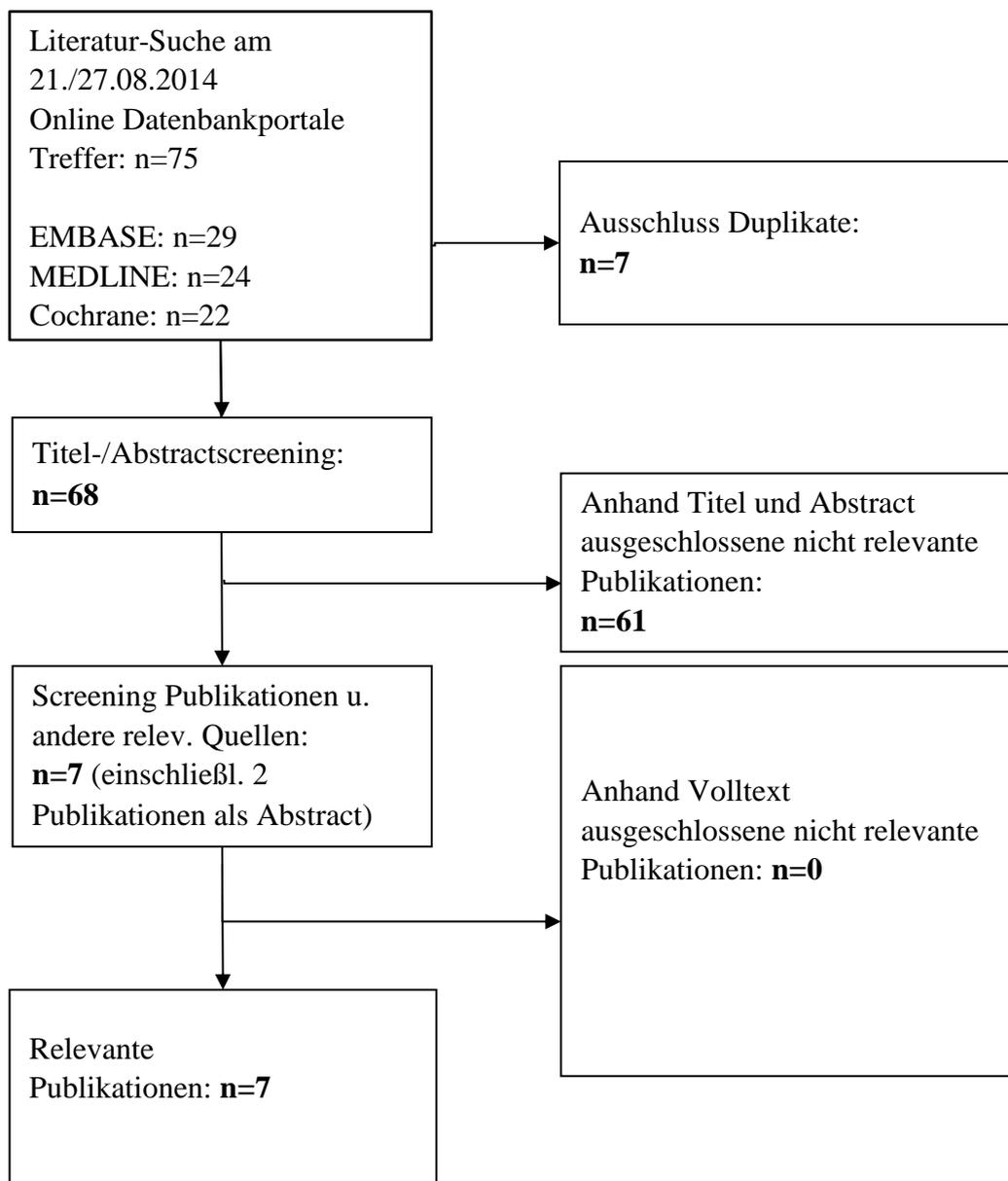


Abbildung 3-5: Literaturrecherche Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom

Die hierbei identifizierten Publikationen umfassen neben der bereits zitierten AVAGAST Studie folgende zusätzlich gefundene Artikel / Abstracts: Eine Übersicht zu geografischen Unterschieden in der Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, die generell einen (deutlich) höheren Anteil an Folgetherapien in (Ost-) Asien als in westlichen Ländern beschreibt, basierend auf gepoolten Daten aus Phase-III-Studien mit einer Rate von 20-50% und Angaben für die FLAG Studie mit 31% und der REAL-2 Studie mit 15% [108]. In einer retrospektiven Auswertung von 111 deutschen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom wird ein Patientenanteil von 67,6% (75 Patienten) mit mindestens einer Zweitlinien-Therapie berichtet [109]. Eine in Form von zwei Abstracts vorliegende Studie nennt basierend auf einer Auswertung von 113 Patienten in der Slowakei mit

fortgeschrittenem Magenkarzinom aus den Jahren 2006-2009 einen Zweitlinien-Therapie Anteil von 50,56% [110]. Eine schweizer Publikation beschreibt - unabhängig von einer nicht genau berichteten Patientenpopulation - einen deutlich schwankenden Anteil zwischen 14 und 75% [111], eine retrospektive Analyse basierend auf 270 italienischen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom von 45,8% [112].

### **Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie**

Ziel der im Folgenden beschriebenen, von Lilly Deutschland initiierten und finanzierten, retrospektiven, epidemiologischen Beobachtungsstudie war es, die Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in Deutschland zu schätzen. Zusätzlich wird die Anzahl jener Patienten geschätzt, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden und damit potenziell für eine Zweitlinien-Chemotherapie in Frage kommen [113-114], wobei auf Grund dieser Daten nicht differenziert werden kann, ob die Patienten sich für eine Ramucirumab-Mono- oder Kombinationschemotherapie eignen würden.

Aus dieser Beobachtungsstudie wird die Zahl von 902 Patienten entnommen, um die minimale Anzahl (Untergrenze) der Patienten in der Zielpopulation für die Zweitlinien-Therapie im nachfolgenden Abschnitt 3.2.4 zu definieren. Die genaue Herleitung wird in den folgenden Abschnitten erläutert.

Die Daten für diese epidemiologische Beobachtungsstudie wurden aus der zentralen Datenbank der deutschen Betriebskrankenkassen (BKK) gewonnen, die routinemäßig anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten aus verschiedenen BKK bundesweit erhebt. Diese Daten beinhalten Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-Codes, Ziffern der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomischen-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes). Die Datenextraktion erfolgte initial für das Jahr 2011. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste höchstens drei Jahre retrospektiv (bis zum Januar 2008) und einen Follow-up Zeitraum von bis zu einem Jahr (bis maximal 31. Dezember 2011) oder bis zum Tod.

Die Studienpopulation bestand aus Personen, die älter als 18 Jahre waren und vom 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2011 versichert waren. Diese erste Datenextraktion ergab 2.890.285 Personen.

Aus dieser Population wurden mit zwei Algorithmen jene Patienten identifiziert, die möglicherweise für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen.

### **Beschreibung der Kohorten**

Aus der BKK-Datenbank wurden Patienten mit einem Magenkarzinom auf der Grundlage der ICD-10 Diagnose C16 (bösartige Neubildungen des Magens: ICD-10-C16.0-C16.9) gefiltert. Alle Patienten mit einem ICD-10-C16-Code innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden aufgenommen (Hauptkohorte).

Danach wurden zwei Ansätze angewendet, um Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zu identifizieren, die mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden (vgl. Tabelle 3-6). Ein direkter Ansatz, bei dem Patienten mit weiteren ICD-10 spezifischen Diagnosen für Metastasen eingeschlossen wurden (Ansatz 'a') und eine indirekte Annäherung, in welcher Patienten mit Magenresektion im Anschluss an eine Chemotherapie ausgeschlossen wurden (Ansatz 'b').

Tabelle 3-6: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Definition der Kohorten

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

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

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

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

### **Verschreibung von Chemotherapien für das Magenkarzinom**

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

## Darstellung der Daten und Analyse

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

Die Hochrechnung der Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Datensatz auf alle in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten erfolgte zunächst durch die Kalkulation der geschlechtsspezifischen Wahrscheinlichkeiten für fünfjährige Altersstrata aus den BKK Daten und anschließend die Übertragung auf die entsprechenden Strata der GKV. Aus der Summe der Patientenzahlen über alle Strata wurde die abschließende geschätzte Endgröße der Zielpopulation in der GKV ermittelt [113,115].

## Limitationen dieser retrospektiven epidemiologischen Datenerhebung

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

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

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

Für die indirekte Identifizierung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde. Prävalente Patienten, die im fortgeschrittenen Stadium eine palliative Resektion erhielten, wurden ausgeschlossen. Infolgedessen kann eine Unterschätzung der Patientenzahl nicht ausgeschlossen werden.

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

Trotz der oben genannten Einschränkungen ermöglichen die Daten eine Schätzung der Epidemiologie des fortgeschrittenen Magenkrebs und stellen eine angemessene Grundlage für

eine Schätzung der Zahl der Patienten dar, die potenziell für eine Zweitlinien-Therapie in Betracht kommen.

## Ergebnisse

### Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms (Hauptkohorte)

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

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

60,0% der Patienten in der Hauptkohorte waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 70,3 Jahre für Männer und 71,4 Jahre für Frauen.

### Prävalenz und Inzidenz fortgeschrittener Magenkarzinome in den Subkohorten

Die Anzahl der „prävalenten“, „inzidenten“ und „vermutet falsch inzidenten“ (Hauptkohorte) sowie der fortgeschrittenen Magenkarzinomfälle (Subkohorten 2a und 2b) werden in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Identifikation der Subkohorten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom

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

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

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

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

Die Zahl der Patienten mit einem Magenkarzinom (Hauptkohorte) und einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (Subkohorten 2a und 2b) wurde auf die deutsche GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechnet (Tabelle 3-8).

Ansatz 'b' wird als Grundansatz angesehen aufgrund einer geringeren Unterschätzung der Fallzahl gegenüber Ansatz 'a'. Damit kann Ansatz 'a' als eine Untergrenze, Ansatz 'b' als eine Obergrenze der Patientenzahl angesehen werden.

Maximal 585 Patienten (Subkohorte 2b) und minimal 342 Patienten (Subkohorte 2a) mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit einer Erstlinien-Chemotherapie, konnten somit als potenzielle Zweitlinien-Therapie Patienten im Jahr 2011 identifiziert werden. Eine nach Alter und Geschlecht angepasste Hochrechnung ergab damit eine maximale (minimale-) Prävalenz von **15.232 (8.860) Patienten** in der GKV im Jahr **2011** mit der Diagnose ICD-10 C16.x, bzw. 22 (13) pro 100.000 Versicherten. Die geschätzte Inzidenz für **fortgeschrittene Magenkarzinome** für das Jahr **2011** lag bei insgesamt **4.119 (2.416) Patienten**. Dies entspricht einer Rate von sechs (drei) pro 100.000 Versicherten [113].

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

Da eine Berechnung basierend auf der Zahl der „inzidenten Patienten“ angemessen erscheint, ergibt sich aus der Subkohorte 2b, dass 902 Patienten der GKV (21,9% von 4.119 Patienten) eine weitere Chemotherapie nach einer Erstlinien-Therapie erhielten. Somit ergeben sich 1.042 Patienten für die gesamte deutsche Bevölkerung basierend auf der Annahme, dass in der GKV 86,56% der Gesamtbevölkerung versichert sind [116].

Es ist davon auszugehen, dass praktisch alle der 902 Patienten der GKV entsprechend der deutschen S3-Leitlinie [19] und analog der Cyramza<sup>®</sup> Fachinformation [59] eine Vortherapie mit Fluoropyrimidinen und / oder Platin erhalten haben. Daher wird die Patientenzahl von 902

im Weiteren als „Untergrenze“ der für eine mögliche Behandlung mit Ramucirumab in Frage kommenden Patienten angenommen.

Tabelle 3-8: Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie: Patienten mit einem Magenkarzinom oder fortgeschrittenen Magenkarzinom, Behandlung mit einer Erstlinien-Chemotherapie in der GKV

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

Zur Überprüfung der Plausibilität der ermittelten Obergrenze der für eine potenzielle Zweitlinien-Therapie in der GKV geeigneten 15.232 Patienten im Jahr 2011 wurden die Daten mit weiteren Berichten verglichen. Der Krebs-Bericht des RKI schätzt eine Zahl von 15.840 Magenkarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2010 [27]. Die Inzidenz-Daten der IARC zeigen mit 16.015 Neuerkrankungen ähnliche Ergebnisse für 2012 [101]. Gleiches gilt für die Inzidenz-Daten des GEKID für das Jahr 2011 mit 16.795 Fällen [103]. Diese Daten liegen um ca. 20% niedriger als die geschätzte Magenkarzinom-Inzidenz (Haupt-Kohorte) nur für die GKV in unserer Studie mit 20.453 Patienten (vgl. Tabelle 3-8).

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

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

Im folgenden Abschnitt 3.2.4 „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ wird die im Rahmen dieser retrospektiven epidemiologischen Datenerfassung und –auswertung ermittelte Patientenzahl von 902 als untere Grenze / minimale Anzahl der prinzipiell für eine mögliche Behandlung mit Ramucirumab (als Monotherapie oder Kombination mit Paclitaxel) in Frage kommenden Patienten angenommen.

### **Ermittlung einer Patienten-Obergrenze**

Nachfolgend werden zur Ermittlung einer möglichen Obergrenze / maximalen Anzahl der für eine Behandlung mit Ramucirumab in Frage kommenden Patienten zusätzlich erhobene Marktforschungsdaten beschrieben.

In der europaweit durchgeführten „DEMAND Studie“ wurden 104 deutsche Ärzte mittels Online-Interviews bezüglich ihrer Einschätzung zur Häufigkeit einer durchgeführten Erstlinien- sowie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom befragt [117]. Die Screening-Kriterien zum Einschluss der Ärzte umfassten die Behandlung von mindestens fünf Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, davon minimal drei Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie (aktive Therapie oder BSC). Folgende Fragen waren u. a. zu beantworten:

- Welchem Anteil ihrer Patienten verabreichen Sie eine Erstlinien-Chemotherapie?
- Wieviel % dieser Patienten erhalten eine Zweitlinien-Therapie nach Tumorprogression? [117]

Nach diesen Auswertungen der „DEMAND Studie“ erhalten 85% der Patienten eine Erstlinien-Therapie und 63% eine Zweitlinien-Therapie, wobei die Auswertungen von 517 Patientenprofilen für die Erstlinien-Therapie (einschließlich BSC), bzw. 497 für die Zweitlinien-Therapie (einschließlich BSC) zugrunde gelegt wurden [117]. Die bei europäischen Ärzten durch KANTAR-HEALTH erhobenen Daten zum Magenkarzinom bei gesetzlich wie privat versicherten Patienten liefern Informationen zum Anteil der fortgeschrittenen Tumorstadien [118]. Gemäß dieser Daten erhielten ca. 86% der Patienten im Stadium IV eine Erstlinien-Therapie (alleine oder in Kombination mit einer Strahlen oder chirurgischen Therapie) und 44,1% (HER2 negative Patienten) bzw. 45,2% (HER2 positive Patienten) der Patienten eine Zweitlinien-Therapie. Aufgrund der niedrigeren angegebenen Rate des Einsatzes einer Zweitlinien-Therapie und des mit 16 deutschen Ärzten relativ geringen Anteils an dieser Erhebung, werden die Daten jedoch nicht primär zur weiteren

Ermittlung einer Patienten-Obergrenze und der resultierenden Berechnung der Kosten für die GKV in Deutschland herangezogen [118].

Daten aus weiteren Marktforschungsstudien zeigen, dass bezogen auf die Patientenzahl mit einer Erstlinien-Therapie, ca. 28% in der Datenerhebung von GERMANONCOLOGY [119] und ca. 36% bei ONKOTRAKT [120] eine Zweitlinien-Therapie erhalten. Aufgrund der auch hier limitierten Datenbasis mit Auswertung von lediglich 165 Magenkarzinompatienten (davon 90 mit einer Erstlinien, 25 mit einer Zweitlinien-Therapie [119] bzw. 174 Patienten (74 mit Erstlinien, 27 mit Zweitlinien-Therapie) [120] sowie dem Ziel eine maximal denkbare Obergrenze und damit mögliche Spanne festzulegen, werden im Folgenden die Daten der „DEMAND“ Marktforschung für die weitere Auswertung und Berechnung verwendet.

Aufgrund der mit 16.795 höheren geschätzten Zahl des GEKID für 2011 [103] werden diese und nicht die Neuerkrankungszahlen des RKI von 2010 (15.840 Patienten) [27] zur weiteren Bestimmung einer Patienten-Obergrenze herangezogen.

In Deutschland sind 69,7 Millionen Personen (86,56% der Bevölkerung) in der GKV versichert [116]. Diese aktuellere und etwas höhere absolute Zahl des GKV-Spitzenverbandes von 2014 wird anstelle der GKV „Kennzahlen und Faustformeln“ von 2012 (69.637 Millionen Personen) herangezogen [121]. Die zuvor bestimmte Patientenzahl wird abschließend auf den Anteil der GKV-Versicherten (86,56%) umgerechnet [116]. Wie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 dargestellt, ergibt eine Betrachtung, die rein theoretisch erzielbare Maximalwerte zugrunde legt, hochgerechnet auf gesetzlich Versicherte, somit grundsätzlich eine mögliche Obergrenze von 7.006 Patienten.

Tabelle 3-9: Ermittlung der Obergrenze der für eine Ramucirumab Behandlung in Frage kommenden Patienten

<b>Jährliche Inzidenz Magenkarzinom</b>	
<b>Gesamte Population Magenkarzinom (ICD-10 C16) gemäß GEKID [103]</b>	
<b>16.795 Patienten</b>	
Metastasierte / rezidierte Patienten: 80-90% (Ansatz berechnet mit 90%) [47,73]	15.116 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie 85% [117]	12.848 Patienten
Anteil der Patienten mit einer Erstlinien-Therapie, die eine Zweitlinie erhalten 63% [117]	8.094 Patienten
Patientenzahl für die Zweitlinie	8.094 Patienten
GKV-Versicherte Patienten in der Zweitlinie (86,56%) [116]:	7.006 Patienten

Wie zuvor beschrieben, werden bei dieser Berechnung maximal mögliche Patientenzahlen ermittelt, die bei realistischer Betrachtung aber nicht erreicht werden dürften.

Eine zusätzliche Berechnung basierend auf den GEKID-Zahlen (16.795 Patienten), mit einem Anteil von 80% metastasierten Patienten (13.436), einer Erstlinien-Therapie bei 85% der Patienten (11.420) und auf der Grundlage der 44,1% von den Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie in der Kantar-Health Studie (HER2 negative Patienten) erhalten haben (5.036), würde in einer deutlich niedrigeren Zahl von 4.359 Patienten in der GKV resultieren.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Wie zuvor bereits beschrieben, ist in Deutschland – wie auch in anderen Industrienationen – seit mehr als 30 Jahren ein stetiger und weiter anhaltender Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an einem Magenkarzinom zu beobachten [27] mit ebenfalls sinkenden Mortalitätsraten in der EU [122].

Die Daten der Abbildung 3-6 sind der Internetseite des GEKID entnommen [103]. Es findet sich ein nur geringer Rückgang während des Zeitraums von vier Jahren, für welchen verlässliche Daten vorliegen.

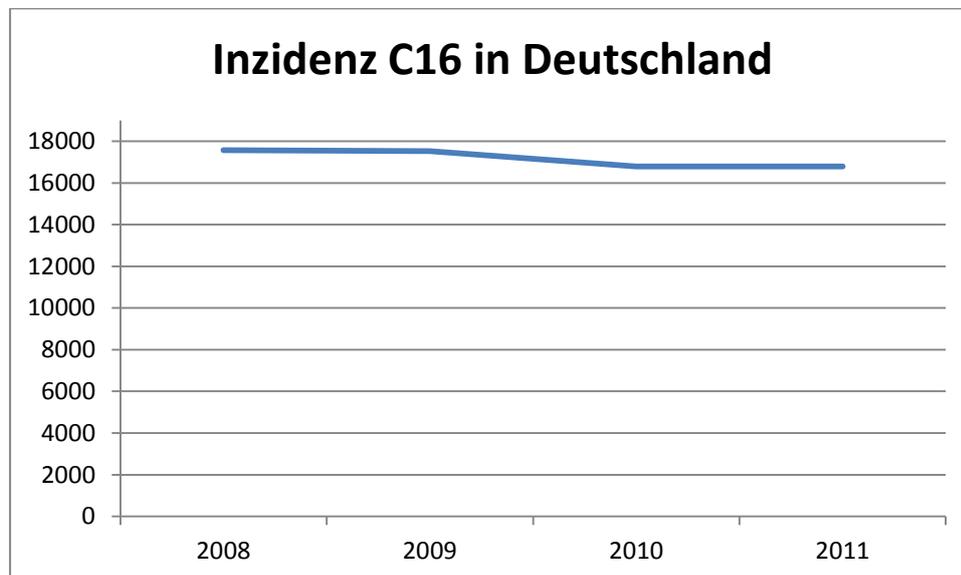


Abbildung 3-6: Entwicklung der Inzidenz der Diagnose C16 in Deutschland von 2008 bis 2011. Abbildung erstellt auf Datenbasis von [103]

Die für das Magenkarzinom relevante Altersgruppe der >64 Jährigen in Deutschland wird die nächsten fünf Jahre nach Berechnungen des statistischen Bundesamtes einen fortgesetzten leichten Anstieg aufweisen und wird in Tabelle 3-10 beschrieben [123].

Tabelle 3-10: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der Magenkarzinom relevanten Strata (in Millionen Personen) bis 2019 [123]

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>40-64 Jahre</b>	30,1	29,9	29,7	29,5	29,3	29,1
<b>&gt;64 Jahre</b>	17,3	17,5	17,8	18,0	18,2	18,4
<b>Gesamt</b>	47,4	47,4	47,5	47,5	47,5	47,5

Aus diesen Gründen ist trotz der langsamen Abnahme der Inzidenz bei leichter Zunahme der relevanten Strata der Bevölkerung >64 Jahre für die nächsten Jahre mit keiner weiteren Steigerung, jedoch auch keiner weiteren relevanten Abnahme der Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland zu rechnen.

### 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](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: 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	1.042-8.094	902-7.006

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<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [59].

In Deutschland sind 69,7 Millionen Personen (86,56% der Bevölkerung) in der GKV versichert [116]. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Ramucirumab zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Es ergibt sich eine Spannweite von 1.042 bis 8.094 Patienten in der Zielpopulation.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergab sich somit prinzipiell für eine nach Alter und Geschlecht angepasste Hochrechnung eine maximale (minimale) Anzahl bzw. Spanne von 7.006 (902) Patienten mit Tumorprogress nach / unter einer vorausgegangenen Chemotherapie in der GKV im Jahr 2011, die prinzipiell für eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommen und somit die Grundlage für die zuvor beschriebene und berechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bilden. Aufgrund unterschiedlicher möglicher Vorgehensweisen bzw. der bestehenden Unsicherheiten bei der Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, erscheint die aufgeführte Spanne von 902-7006 als adäquate Methode für die nachfolgenden Kostenberechnungen. Die insbesondere bei der Annahme eines reduzierten Anteils einer Zweitlinien-Therapie von unter 50% resultierende Patientenzahl von 4.359 dürfte jedoch bei realistischer Betrachtung kaum überschritten werden.

Eine Zulassung für die Ramucirumab-**Monotherapie** besteht jedoch nur für solche Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [59]. Die zuvor genannten, aufgrund BKK Studie und Tabelle 3-9 berechneten Patientenzahlen reduzieren sich somit deutlich um eine weitere zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder aus Marktforschung noch Literatur zuverlässig zu bestimmende Anzahl, die gemäß dem Ramucirumab Zulassungstatus lediglich mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollte. Diese weitere Reduktion der Patientenzahl ergibt sich aus folgenden Faktoren:

Aufgrund des in der RAINBOW Studie [124] gezeigten besseren Gesamtüberlebens wird die Kombinationstherapie von Ramucirumab+Paclitaxel für viele Patienten der bevorzugte Therapieansatz sein. Zu beachten sind jedoch die Gegenanzeigen entsprechend der Paclitaxel Fachinformation. Paclitaxel ist bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel oder auf einen der Bestandteile, bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten  $<1,5 \times 10^9/L$  oder für Blutplättchen  $<100 \times 10^9/L$  oder mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert [125]. Patienten mit starken Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie, Neuropathien oder schlechterem Allgemeinzustand sind tendenziell ebenfalls für eine entsprechende Kombinationstherapie ungeeignet. Weiterhin ist anzunehmen, dass die mit einem Taxan in der Erstlinien-Therapie vorbehandelten Patienten

zu einem größeren Teil nicht mit Paclitaxel in der Zweitlinie behandelt werden. Nach Schätzungen deutscher Experten im Bereich des Magenkarzinoms, welche in Advisory Boards hierzu befragt wurden, könnten somit möglicherweise etwa ein Drittel der zuvor berechneten Patientenzahlen (d. h. zwischen 300 und 2300) für eine Monotherapie gemäß der Cyramza<sup>®</sup>-Fachinformation in Frage kommen.

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

Daher werden für die folgenden Kostenberechnungen weiterhin die auf einem „vorsichtigen“ Ansatz beruhenden Patientenzahlen von maximal (minimal) 7.006 (902) Patienten auch für die Monotherapie mit Ramucirumab zugrunde gelegt.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	Beträchtlich	902 -7.006

*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 Dezember 2014 durch die EU-Kommission in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen, wenn eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet ist. Grundlage waren die Ergebnisse der REGARD Zulassungsstudie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo mit BSC beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [61]. Die Patientenpopulation der REGARD Studie setzte sich prinzipiell aus der oben genannten Zielpopulation zusammen, weshalb die Gesamtergebnisse als übertragbar angesehen werden können. Allerdings ist die Zielpopulation gemäß Fachinformation um den Anteil der Patienten zu reduzieren, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel geeignet sind.

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

Die Patienten der in der Fachinformation [59] definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der

Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die bislang keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung standen.

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

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Magenkarzinom in Deutschland wurden die aktuellen Angaben des RKI 2010 [27], IARC [101] und GEKID [103] herangezogen. Eine in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Literaturrecherche erbrachte keine für die Bewertung relevanten zusätzlichen Quellen. Zur Bestimmung der Prävalenz / Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurden daher zunächst die retrospektive (BKK) epidemiologische Beobachtungsstudie herangezogen. Zur Ermittlung einer grundsätzlich möglichen Patienten-Obergrenze scheinen die zuvor beschriebenen Marktforschungsdaten (insbesondere die Angaben aus der „DEMAND“-Studie [117]) für den Anteil der Patienten mit einer Therapie nach einem Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie auch basierend auf den vorliegenden Publikationen eine bestmögliche Abschätzung zu erlauben. Alle Zahlen, insbesondere die zur Einschränkung der nicht für eine Kombination mit Paclitaxel geeigneten Patienten, sind jedoch mit

Unsicherheiten behaftet und resultieren damit in einer beträchtlichen Spanne der in Frage kommenden Patientenzahlen.

**Recherchen:**

**Literatursuche und Methode: Epidemiologie der Erkrankung sowie medizinische und -  
ökonomische Belastung durch die Erkrankung**

Die Evidenz wurde mittels Literatursuchen in den Datenbanken Medline, EMBASE und Econlit sowie einer „Handsuche“ erhalten.

**Epidemiologie der Erkrankung**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	Initiale Suche 2013: 16. September 2013 (Suchdaten: ab 2008) Aktualisierte Suche 2014: 31. März 2014 (Suchdaten: ab 2013)
<b>Zeitsegment</b>	Initiale Suche: Embase 1996 bis 2013, 34. Woche Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis aktuell. Aktualisierte Suche: Embase 1996 bis 2014, 13. Woche Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis aktuell

Tabelle 3-13: Suchstrategie Epidemiologie der Erkrankung: EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations

#	Suchbegriffe
1	*stomach cancer/ep or *stomach tumor/ep or *stomach adenocarcinoma/ep or *stomach carcinogenesis/ep or *stomach carcinoma/ep
2	((gastric or stomach) adj4 (cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
3	(gastroesophageal junction adj4 (adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
4	advanced or metasta* or "stage 4" or "stage IV" or "late stage" or unresectable or "non resectable").ti,ab. or "metastasis".mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, an, ui]
5	or/1-3
6	4 and 5
7	(epidemiolog\$ or incidence or prevalence or morbidity or mortality).ti,ab.
8	6 and 7
9	exp animal/ not human/
10	8 not 9

#	Suchbegriffe
11	limit 10 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review" or editorial)
12	10 not 11
13	clinical study/
14	family study/
15	randomized controlled trials/
16	or/13-15
17	12 not 16
18	review.pt.
19	17 not 18
20	19 use emef
21	*Stomach Neoplasms/ep [Epidemiology]
22	((gastric or stomach) adj4 (cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
23	(gastroesophageal junction adj4 (adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
24	advanced or metasta* or "stage 4" or "stage IV" or "late stage" or unresectable or "non resectable").ti,ab. or "neoplasm metastasis".mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
25	or/21-23
26	24 and 25
27	(epidemiolog\$ or incidence or prevalence or morbidity or mortality).ti,ab.
28	26 and 27
29	exp animal/ not human/
30	28 not 29
31	limit 30 to (editorial or comment)
32	30 not 31
33	randomized controlled trial/

#	Suchbegriffe
34	32 not 33
35	review.pt.
36	34 not 35
37	36 use prmz
37	20 or 37
38	remove duplicates from 38
39	limit 39 to yr="2008 -Current" ( <i>Original Search</i> ) OR
40	limit 39 to yr="2013 -Current" ( <i>Updated Search</i> )
41	limit 40 to english language

**Medizinische und ökonomische Belastung durch die Erkrankung**

<b>Datenbankname</b>	ECONLIT, EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	Initiale Suche: 18. September 2013 (Suchdaten: ab 2005) Aktualisierte Suche 2014: 31. März 2014 (Suchdaten: ab 2013)
<b>Zeitsegment</b>	Initiale Suche: Econlit 1961 bis August 2013 Embase 1996 bis 2013, 34. Woche Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis aktuell Aktualisierte Suche: Econlit 1886 bis Februar 2014 Embase 1996 bis 2014 13. Woche Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis aktuell

Tabelle 3-14: Suchstrategie Medizinische und ökonomische Belastung durch die Erkrankung: ECONLIT, EMBASE, OVID MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

#	Suchbegriffe
1	*stomach cancer/ep or *stomach tumor/ep or *stomach adenocarcinoma/ep or *stomach carcinogenesis/ep or *stomach carcinoma/ep
2	((gastric or stomach) adj4 (cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
3	(gastroesophageal junction adj4 (adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
4	(advanced or metasta* or "stage 4" or "stage IV" or "late stage" or unresectable or "non resectable").ti,ab. or "metastasis".mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
5	or/1-3
6	4 and 5
7	('quality of life' or 'quality-of-life' or 'health related quality of life' or 'health-related quality of life' or 'patient reported outcome\$ or 'patient-reported outcome\$' or satisfaction or disability or

#	Suchbegriffe
	'functional status' or 'physical function' or 'burden').mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
8	(cost\$ or expenditure\$ or (resource\$ and utiliz\$) or 'resource use' or economic? or pharmacoeconomic\$ or productivity or 'work loss').mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
9	('care-giver burden' or 'care giver burden').mp.
10	(symptom\$ or 'symptom score' or 'symptom impact score').mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
11	or/7-10
12	6 and 11
13	12 use emef
14	*Stomach Neoplasms/
15	((gastric or stomach) adj4 (cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
16	(gastroesophageal junction adj4 (adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
17	(advanced or metasta* or "stage 4" or "stage IV" or "late stage" or unresectable or "non resectable").ti,ab. or "metastasis".mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]
18	or/14-16
19	17 and 18
20	11 and 19
21	20 use prmz
22	((gastric or stomach) adj4 (cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
23	(gastroesophageal junction adj4 (adenocarcinoma\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor?r\$)).ti,ab.
24	22 or 23
25	(advanced or metasta* or "stage 4" or "stage IV" or "late stage" or unresectable or "non resectable").ti,ab. or "metastasis".mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui]

#	Suchbegriffe
26	24 and 25
27	11 and 26
28	27 use econ
29	13 or 21 or 28
30	remove duplicates from 29
31	limit 30 to yr="2005 -Current" ( <i>for original search</i> ) OR
31	limit 30 to yr="2013 -Current" ( <i>for updated search</i> )
32	limit 31 to english language

**Literaturrecherche Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21. August 2014
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 21. August 2014

Tabelle 3-15: Suchstrategie Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland, EMBASE 1974 bis 21. August 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	stomach cancer/ or exp stomach adenocarcinoma/ or exp stomach carcinoma/	69772
2	exp stomach tumor/	108274
3	exp stomach adenocarcinoma/	7743
4	exp esophageal adenocarcinoma/	5816
5	1 or 2 or 3 or 4	113097
6	gastroesophageal cancer.af.	319
7	gastroesophageal carcinoma.af.	55
8	5 or 6 or 7	113232
9	exp lower esophagus sphincter/	10469
10	(cancer\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or tumor\$ or neoplasm\$).ti,ab.	2529438
11	9 and 10	2581
12	8 or 11	114427
13	exp epidemiology/	2046453
14	exp incidence/	264402
15	exp prevalence/	407769
16	(epidemiol\$ or incidence or prevalence).ti,ab.	1355892
17	13 or 14 or 15 or 16	2735669
18	12 and 17	24997
19	exp Germany/	142014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	18 and 19	185
21	(stomach or gastric\$ or gastroesophag\$ or gastrooesophag\$ or gastro\$).ti,ab.	602016
22	20 and 21	134
23	limit 22 to human	121

**Datenbankname** Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 27. August 2014

**Zeitsegment** Datenbank: Ovid MEDLINE(R) <1946 bis 3. Woche August 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <27. August 2014>

Tabelle 3-16: Suchstrategie Epidemiologie Magenkarzinom in Deutschland, MEDLINE, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations bis August 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/	75472
2	(gastric\$ or stomach or gastroesophag\$ or gastrooesophag\$).ti,ab.	260590
3	(cancer\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or tumor\$ or neoplasm\$).ti,ab.	2033777
4	2 and 3	85432
5	1 or 4	107324
6	exp Germany/	127378
7	(german or germany).ti,ab.	88636
8	6 or 7	176049
9	5 and 8	625
10	exp Epidemiology/	21758
11	exp incidence/	179852
12	exp Prevalence/	196052

13	(epidemiol\$ or incidence or prevalence).ti,ab.	1075874
14	10 or 11 or 12 or 13	1202706
15	9 and 14	163

### Literaturrecherche Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21. August 2014
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 21. August 2014

Tabelle 3-17: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, EMBASE 1974 bis 21. August 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	stomach cancer/ or exp stomach adenocarcinoma/ or exp stomach carcinoma/	69772
2	exp stomach tumor/	108274
3	exp stomach adenocarcinoma/	7743
4	exp esophageal adenocarcinoma/	5816
5	1 or 2 or 3 or 4	113097
6	gastroesophageal cancer.af.	319
7	gastroesophageal carcinoma.af.	55
8	5 or 6 or 7	113232
9	exp lower esophagus sphincter/	10469
10	(cancer\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or tumor\$ or neoplasm\$).ti,ab.	2529438
11	9 and 10	2581
12	8 or 11	114427
13	(secondline or second line or second-line).af.	19668
14	"2nd line".af.	1346
15	13 or 14	20688
16	12 and 15	678

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	exp Germany/	142014
18	exp Europe/	1209158
19	exp Caucasian/	77125
20	17 or 18 or 19	1279325
21	16 and 20	29

**Datenbankname** Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 27. August 2014

**Zeitsegment** Ovid MEDLINE(R) <1946 bis August, 3. Woche 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <27. August 2014>

Tabelle 3-18: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations bis August 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/	75472
2	(gastric\$ or stomach or gastrooesophag\$ or gastroesophag\$).ti,ab.	260590
3	(cancer\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or tumor\$ or neoplasm\$).ti,ab.	2033777
4	2 and 3	85432
5	1 or 4	107324
6	(secondline or second line or second-line).af.	12913
7	"2nd line".af.	177
8	6 or 7	13054
9	5 and 8	466
10	exp Germany/	127378
11	exp Europe/	1120749
12	(german\$ or europ\$ or caucasia\$).ti,ab.	338002
13	10 or 11 or 12	1338804

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	9 and 13	24

**Datenbankname** EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews,  
EBM Reviews - ACP Journal Club,  
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects,  
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials,  
EBM Reviews - Cochrane Methodology Register,  
EBM Reviews – Health Technology Assessment,  
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** August 2014

**Zeitsegment** EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 bis Juli 2014>  
EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 bis August 2014>,  
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <3. Quartal 2014>,  
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <Juli 2014>,  
EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3. Quartal 2012>,  
EBM Reviews – Health Technology Assessment <3. Quartal 2014>,  
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <3. Quartal 2014>

Tabelle 3-19: Suchstrategie Zweitlinien-Therapie beim Magenkarzinom, Cochrane

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(gastric\$ or stomach or gastrooesophag\$ or gastrooesophag\$).ti,ab,kw.	14908
2	(cancer\$ or carcinom\$ or adenocarcinom\$ or tumor\$ or neoplasm\$).ti,ab,kw.	74282
3	1 and 2	3089
4	(secondline or second line or second-line).ti,ab,kw.	1391
5	3 and 4	22
6	(german\$ or europ\$ or caucas\$).ti,ab,kw.	25764
7	5 and 6	0

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gallo A, Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers. *World JGastroenterol.* 2006;12:3237-3242.
2. American Cancer Society. Stomach Cancer. Datenstand 05.11.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>.
3. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *BrJSurg.* 1998;85(11):1457-1459.
4. DIMDI. ICD-10-GM Version 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-c15-c26.htm>.
5. Jaskowiak NT, Posner MT. Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. In: Posner MT, editor. *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract* BC Decker Inc 2002. p. 85-88.
6. Scheiman JM, Cutler AF. Helicobacter pylori and gastric cancer. *AmJMed.* 1999;106(2):222-226.
7. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision. World Health Organization. 2010. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
8. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *AnnSurg.* 2005;241(1):27-39.
9. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P. Gastric carcinoma. In: Hamilton S, L. A, editors. *Pathology and Genetics Tumors of the Digestive System*. Vol. 1. Lyon: Lyon Press; 2000. p. 37-52.
10. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta PatholMicrobiolScand.* 1965;64:31-49.
11. Kuan SF. Chapter 11: Pathology of Gastric Neoplasms in *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. verfügbar unter: <http://www.readbag.com/web-squ-om-med-lib-med-cd-e-cds-cancer-of-the-upper-gastrointestinal-tract-docs-ch11> ; Aufgerufen am: 04.11.2014. In: Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum RR, editors. *Atlas of Clinical Oncology Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. London, BC Decker 2002.
12. Hu B, El HN, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *JGastrointestOncol.* 2012;3(3):251-261.
13. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *JClinOncol.* 2012;30(28):3493-3498.
14. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *DiagnTherEndosc.* 2013;2013:241320.

15. CanStockPhoto- csp13749470, <http://www.canstockphoto.de/magen-wand-13749470.html>, erweiterte Bild-Lizenz, erworben über M. + E. Pfaff GmbH, modifiziert Lilly Deutschland. 2014.
16. Montgomery M, Fukuhara S, Karpeh M, Brower S. Evidence-based review of the management of early gastric cancer. *Gastroenterology report*. 2013;1(2):105-112.
17. Moehler M, Pech O, Hoffmann A. Frühe Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Diagnostik und Therapie. Onkologie*. 2013;84(5):354-362.
18. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(14):3967-3975.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion. 2012. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0091\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_Magen\\_oesophagogastralen\\_Uebergang\\_2012-02\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_oesophagogastralen_Uebergang_2012-02_01.pdf).
20. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701.
21. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *AmJEpidemiol*. 2008;167(3):295-304.
22. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *AnnOncol*. 2013;24(6):1450-1458.
23. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *EurRevMedPharmacolSci*. 2010;14(4):302-308.
24. Zanghieri G, Di GC, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 1990;66(9):2047-2051.
25. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *GastricCancer*. 2006;9(1):9-13.
26. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit RevOncolHematol*. 2001;40(1):77-94.
27. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland; Magenkrebs. in: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 13.12.2013. Aufgerufen am: 19.09.2014. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDFA95FA00B45651B25C.2\\_cid381](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDFA95FA00B45651B25C.2_cid381).
28. Peek RM, Jr., Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(1):28-37.
29. Munding J, Stüken W, Tannapfel A. Pathologie des ösophagogastralen Adenokarzinoms. *Onkologie*. 2013;84(5):363-370.
30. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1541-1546.
31. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*. 1996;110(2):614-621.
32. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a

pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(17):1344-1353.

33. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol.* 2013;23(1):3-9.

34. Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, Manabe N, Kusunoki H, Shiotani A, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Digestion.* 2012;85(4):256-260.

35. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, et al. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998;58(4):588-590.

36. National Cancer Institute. National Cancer Institute fact sheet. Cancer staging. 2013. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.

37. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumors. 7th edition, Wiley-Blackwell, Oxford, ISBN 978-1-4443-3241-4 ed2009.

38. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology.* 2010;17(6):1471-1474.

39. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):97-100.

40. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2014;40(5):584-591.

41. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi57-vi63.

42. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3077-3079.

43. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. 2014.

44. American Joint Committee on Cancer. Stage Information for Esophageal Cancer. National Cancer Institute. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/HealthProfessional/page3#Reference3.1>.

45. Bowles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas. *BMJ.* 2001;323(7326):1413-1416.

46. European Commission. The State of Men's Health in Europe; Extended Report. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/population\\_groups/docs/men\\_health\\_extended\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/population_groups/docs/men_health_extended_en.pdf).

47. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE, et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(2):199-208.

48. Retana A, Silverstein T, Wassef W. An update in endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(6):576-582.

49. Lee JH, Kim KM, Cheong JH, Noh SH. Current management and future strategies of gastric cancer. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):248-257.

50. Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):629-635.
51. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-231.
52. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S38-S47.
53. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2003;6(4):225-229.
54. Tan YK, Fielding JW. Early diagnosis of early gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(8):821-829.
55. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279-287.
56. International Agency for Research on Cancer. Stomach Cancer: Estimated incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. Aufgerufen am: 13.11.2014. Verfügbar unter: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
57. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-781.
58. IARC. <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8>, 2012. Aufgerufen am: 12.11.2014.
59. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
60. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
61. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-39.
62. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):812-826.
63. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333(1):32-41.
64. Kanagavel D, Tjulandin SA. Second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2012;4:33-45.
65. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van dV, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
66. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-1733.
67. Stein, Schmol HJ. Update on the treatment of metastatic gastric cancer. *Cancer and Chemotherapy Reviews*. 2010;5.
68. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 3:59-68.

69. Yeo. Systemic therapy for advanced gastric cancer. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists*. 2010;13:25-28.
70. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *GastricCancer*. 2011;14(2):113-123.
71. Ohtsu A, Fuse, Yoshino. Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *GastricCancer*. 2009;12:60-66.
72. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *JNatlComprCancNetw*. 2013;11(5):531-546.
73. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *CochraneDatabaseSystRev*. 2010(3):CD004064.
74. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *EurJCancer*. 2011;47(15):2306-2314.
75. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.
76. Kang JH, Lee SI, Lim dH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *JClinOncol*. 2012;30(13):1513-1518.
77. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *JClinOncol*. 2013;31(35):4438-4444.
78. Stein A, Peinert S, Al-Batran SE, Arnold D. Targeting epithelial growth factor receptor (EGFR) with cetuximab in combination with irinotecan as salvage treatment in refractory gastric cancer patients: A retrospective analysis and review of the literature. *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2012;3.
79. Moon YW, Rha SY, Jeung HC, Kim C, Hong MH, Chang H, et al. Outcomes of multiple salvage chemotherapy for advanced gastric cancer: implications for clinical practice and trial design. *Cancer ChemotherPharmacol*. 2010;66(4):797-805.
80. Ji SH, Lim dH, Yi SY, Kim HS, Jun HJ, Kim KH, et al. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMCCancer*. 2009;9:110.
81. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. *Onkologie*. 2013;84(5):389-394.
82. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
83. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *AnnOncol*. 2011;22(12):2610-2615.

84. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *JClinOncol.* 2013;31(31):3935-3943.
85. Ohtsu A, Shah MA, Van CE, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *JClinOncol.* 2011;29(30):3968-3976.
86. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *JpnJClinOncol.* 2013;43(3):328-336.
87. Jezequel J, Bessagnet C, Verveur C, Faycal J, Richert Z, Metges JP, et al. Trends in incidence, management, and survival of gastric and cardia carcinomas in the area of Finistere (France) between 1984 and 2003. *EurJGastroenterolHepatol.* 2010;22(12):1412-1419.
88. IARC. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. Lyon: IARC; 2007 Jan 1. Report No.: IARC Scientific Publications No. 160. 2007.
89. IARC. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII . Lyon: IARC; 2002 Jan 1. Report No.: IARC Scientific Publications No. 155. 2002.
90. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *The lancet oncology.* 2014;15(1):23-34.
91. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia: an overview, 2012; 2012. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129542353>.
92. National Cancer Center. Cancer Incidence in Korea, 2011. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://ncc.re.kr/english/infor/kccr.jsp>
93. Office for National Statistics. Cancer Incidence and Mortality in the UK, 2007 - 2009. Datenstand: 14.03.2012. 2012. Aufgerufen am: 04.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/cancer-unit/cancer-incidence-and-mortality/2007-2009/stb-cancer-incidence-and-mortality.html#tab-Results>.
94. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/).
95. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2013 - Special Topic: Liver Cancer. Toronto 2013. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/canadian-cancer-statistics-2013-EN.pdf>.
96. The Netherlands Cancer Registry. Dutch Cancer Figures 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
97. Belgian Cancer Registry. Cancer Incidence in Belgium 2008. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kankerregister.org/media/docs/StK\\_publicatie.pdf](http://www.kankerregister.org/media/docs/StK_publicatie.pdf)
98. IARC. THE CI5 1-IX PROJECT. International Agency for Research on Cancer - WHO. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
99. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:467-477.

100. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. *Acta oncologica*. 2012;51(7):906-914.
101. EUCAN International Agency for Research on Cancer. Gastric cancer 2012. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8>.
102. Lilly Deutschland GmbH. Incidence of gastric cancer in German federal states and extrapolation to the overall German population. 2014.
103. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); Datenstand 2011. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.
104. Zittel TT. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms. *MedWelt*. 2002;53:243-249.
105. Hsu C, Shen YC, Cheng CC, Cheng AL, Hu FC, Yeh KH. Geographic difference in safety and efficacy of systemic chemotherapy for advanced gastric or gastroesophagealcarcinoma: a meta-analysis and meta-regression. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012;15(3):265-280.
106. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(1):71-77.
107. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1435-1442.
108. Kim R, Tan A, Choi M, El-Rayes BF. Geographic differences in approach to advanced gastric cancer: Is there a standard approach? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(2):416-426.
109. Elsing C, Herrmann C, Hannig CV, Stremmel W, Jager D, Herrmann T. Sequential chemotherapies for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of 111 patients. *Oncology*. 2013;85(5):262-268.
110. Salek T, Wagnerova M, Mardiak J, Siskova M, Jurisova S, Garanova H, et al. Paradigm in systemic treatment of advanced gastric cancer in cancer institutes in Slovak Republic. *Annals of Oncology Conference: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO Conference Barcelona Spain Conference Start: 20100630 Conference End: 20100703 Conference Publication: (var pagings) 21 (pp vi86)*. 2010.
111. Bohanes P, Courvoisier DS, Perneger TV, Morel P, Huber O, Roth AD. Survival predictors for second-line chemotherapy in Caucasian patients with metastatic gastric cancer. *Swiss medical weekly*. 2011;141:w13249.
112. Monti M, Foca F, Casadei Gardini A, Valgiusti M, Frassinetti GL, Amadori D. Retrospective analysis on the management of metastatic gastric cancer patients. A mono-institutional experience. What happens in clinical practice? *Tumori*. 2013;99(5):583-588.
113. Friedel H, Clouth J, Brück P, Nicolay C, Garal-Pantaler E, Moeser G, et al. A retrospective observational study of the epidemiology of advanced gastric cancer in Germany. An analysis of health insurance data from a central database. *Gesundheitsökonomie und*

Qualitätsmanagement. 2014;DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0034-1385137](http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1385137), published online: 17. September 2014.

114. Friedel H, Garal-Pantaler E. Gastric cancer Epidemiology Study using the BKK German Sickness Fund Database - A naturalistic, retrospective, health-economic observational study. Studienbericht. 2013.

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

116. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2014; Quelle: Amtliche Statistik KM 1 Jahresstatistik 2012, dbb beamtenbund, Statistisches Bundesamt, tarifunion und Zahlenbericht der PKV 2012 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2014\\_q2/GKV Kennzahlen Booklet Q2-2014\\_300dpi\\_2014-09-16.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2014_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2014_300dpi_2014-09-16.pdf).

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

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

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

120. ONKOTRAKT AG. DATEN. WISSEN. MANAGEMENT. Präsentation für Lilly Deutschland GmbH, Berlin. 2013 15.11.2013. Report No.

121. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung- Kennzahlen und Faustformeln, Stand: September 2012. 2012. Aufgerufen am: 19.09.2014. Verfügbar unter:

[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).

122. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(8):1650-1656.

123. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide. 2009. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.

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

125. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 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 3-20 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 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	Behandlungsmodus *	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	in Zyklen	4 Zyklen = 4 Infusionen (im Median)	Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus
Formal nicht zutreffend. Ramucirumab ist ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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>* 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]; ausgehend von einem erreichten medianen progressionsfreien Überleben von 2,1 Monaten (Gesamtüberleben 5,2 Monate) [2] erscheint eine Berechnung für einen Jahreszeitraum als nicht sinnvoll.</p> <p>** Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>				

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

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in der Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Tumorprogression oder bis zu einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen. Es werden für Ramucirumab keine speziellen Dosisreduktionen für ältere Patienten (über 65 Jahre) oder für Patienten mit einer

Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, außer denen, die generell für alle Patienten gültig sind [1].

Die Behandlungsdauer mit Ramucirumab in der REGARD Studie betrug im Median acht Wochen (Mittelwert 12,7 +/- 11,7 Wochen, Bereich 2-72 Wochen) mit einer medianen Anzahl von vier Behandlungszyklen à zwei Wochen (Mittelwert 6,1 +/- 5,6 Zyklen, Bereich 1-34 Zyklen) [3].

Gemäß den Angaben der Fachinformation erhielten die Patienten in der Zulassungsstudie median vier Zyklen (Bereich 1-34 Zyklen) Ramucirumab und drei Zyklen (Bereich 1-30 Zyklen) mit Placebo-Infusionen [1], wobei die längere Behandlungsdauer bei verlängertem progressionsfreien Überleben in der Ramucirumab-Gruppe auf eine bessere Wirksamkeit zurückgeführt werden kann. Die mediane Ramucirumab-Zyklenzahl wird daher für die weiteren Dosisberechnungen zugrunde gelegt.

Die mediane relative Dosisintensität (verabreichte Dosis vs. laut Protokoll vorgesehene Dosis) für Ramucirumab betrug 99,6%, was anzeigt, dass praktisch keine Dosisreduktionen erforderlich wurden. 11% der mit Ramucirumab behandelten Patienten sowie 6% unter Placebo beendeten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse [1].

Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA wurde aufgrund des Orphan Drug Status durch den G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden im Folgenden ausschließlich Angaben zu Ramucirumab gemacht, da die zusätzliche Gabe von BSC in der relevanten REGARD Studie nach Ermessen des Prüfarztes in beiden Studienarmen gleichermaßen gegeben war, d. h. alle Patienten erhielten eine individuelle, optimale BSC, die u. a. folgende Konzepte beinhaltete: Antiemetika, Schmerzmittel (Opiate und Nicht-Opiate), Medikamente zur Förderung des Appetits, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF), Erythrozyten-Wachstumsfaktoren, Laxantien.

Es findet sich in Bezug auf die Nutzung der supportiven Therapie weiterhin kein Unterschied zwischen beiden Armen der REGARD Studie [3], so dass zur Berechnung der Kosten zulasten der GKV die supportive Therapie nicht betrachtet wird.

Hingegen erfolgt die Darstellung der klinischen Evidenz in Modul 4 des Dossiers gegenüber dem beschriebenen Vergleichsarm aus der Zulassungsstudie [2].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	in Zyklen, Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus	4 Infusionen* (1 Tag x 4 Zyklen) = 4 Behandlungstage
Formal nicht zutreffend. Ramucirumab ist ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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>*mediane Anzahl der Infusionen</p> <p>** Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	4	553 mg (69,1 kg mittleres Gewicht aller europäischen Patienten in der REGARD Zulassungsstudie, Dosis: 8 mg/kg Körpergewicht / Zyklus)	2212 mg (4 Zyklen à 8 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 69,1 kg)
Formal nicht zutreffend. Ramucirumab ist ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
* Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der eingesetzten Dosis der Monotherapie mit Ramucirumab und der medianen Anzahl der Behandlungen in der

Zulassungsstudie REGARD [2] (siehe Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

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

Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie und die durch das Körpergewicht individuelle Medikation ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD nicht geeignet. Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauchs und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit vom Körpergewicht mittels milligrammgenauer Berechnung ermittelt. Im weiteren Verlauf der Berechnung wird die durchschnittliche Dosierung des betroffenen Personenkreises berechnet mit dem mittleren Gewicht der europäischen Patienten (n =156) der REGARD Studie [3] angegeben. Dieses mittlere Gewicht beträgt 69,1 kg und wird für die Berechnung übernommen [4].

Damit würden pro Zyklus im Median 553 mg eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung der medianen Zyklenzahl errechnet sich der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten mittels milligrammgenauer Berechnung folglich mit 2212 mg Ramucirumab.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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) 100 mg	765,27 €	765,27 € - 7% Herstellerrabatt vom HAP (41,76 €) - Apothekenrabatt (1,80 €) = <b>721,71 €</b>  = 7,22 € pro mg
Ramucirumab 10 mg/mL 1 x DFL (N1) 500 mg	3713,593 €	3713,59 € - 7% Herstellerrabatt vom HAP (208,81 €) - Apothekenrabatt (1,80 €) = <b>3502,98 €</b>  = 7,01 € pro mg
Formal nicht zutreffend. Ramucirumab ist ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
DFL: Durchstechflasche, HAP: Herstellerabgabepreis		

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

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Ramucirumab wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis (AVP) entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB V) und der AMPreisV berechnet [5]. Anschließend wurden die Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte abgezogen. Dieses ergibt einen für die GKV relevanten Preis von 721,71 € für die 100 mg Durchstechflasche (DFL) und 3502,98 € für die 500 mg DFL Cyramza. Die daraus folgenden Preise von 7,22 € pro mg für die 100 mg DFL sowie von 7,01 € für die 500 mg DFL werden für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig [6].

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht weiter herangezogen, da sie dynamisch verhandelt wird, und aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, auch in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist.

### 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 3-24 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 3-24: 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**	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
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen* (EBM 02101)	1	4
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [7]	1	4
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [7]	1	4
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [7]	1	4
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab				
* zur Berechnung siehe auch Tabelle 3-27.				
** Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben der Cyramza<sup>®</sup> Fachinformation ermittelt. Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden [1]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Entsprechend der Fachinformation sollten Blutwerte und Gerinnungsparameter bei bestimmten Patientengruppen überwacht werden: bei Patienten mit für Blutungen prädisponierenden Erkrankungen oder bei solchen, die mit Antikoagulantien oder Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden [1]. Die entsprechenden EBM Ziffern für ein Blutbild, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ) wurden daher grundsätzlich mitberücksichtigt.

Wie zuvor bereits beschrieben, werden die in beiden Studienarmen gleichermaßen auftretenden Kosten für BSC (Medikamentenkosten) nicht berücksichtigt. Diese sind mit Ausnahme einer Behandlung mit Antihypertonika, sofern ein behandlungsbedürftiger Anstieg des Blutdrucks auftritt, nicht in der Fachinformation von Ramucirumab aufgeführt. Auch bezüglich des Anteiles jeglicher Prämedikation in der Zulassungsstudie gab es zwischen den beiden Therapiearmen mit 77,5% versus 80% keinen relevanten Unterschied wie auch hinsichtlich der einzelnen Präparateklassen der Glukokortikoide, der H1- und H2-Antihistaminika, 5HT3(Hydroxytryptamin)-Antagonisten und Paracetamol [3]. Daher werden auch diese hier nicht gesondert aufgeführt.

Die als Komedikation eingesetzten Präparate werden im Studienbericht (CSR) der REGARD Studie wie folgt beschrieben und sind mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Studienarmen verwendet worden (Tabelle 3-25) [3]:

Tabelle 3-25: Komedikation in der REGARD Studie

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101, Berechnung siehe Tabelle 3-27 [7])	63,60 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) [7]	0,60 € x 4 Zyklen = 2,40 €
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) [7]	0,60 € x 4 Zyklen = 2,40 €
Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) [7]	1,10 € x 4 Zyklen = 4,40 €

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

Die Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen ergeben sich entsprechend der Tabelle 3-27 zunächst grundsätzlich durch folgende Leistungen:

- Grundpauschale für Onkologen
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen
- Zusatzvereinbarung Onkologie

Tabelle 3-27: Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	EBM-Nr.	Punktzahl	Euro-Wert	
*Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahr [7]	EBM 13492	320 Punkte	32,42 €	Abrechnung einmal pro Quartal
*Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [7]	EBM 13500	191 Punkte	19,35 €	Abrechnung einmal pro Behandlungsfall
Infusionstherapie (intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten, Dauer mind. 60 Minuten [7])	EBM 02101	157 Punkte	15,90 €	Abrechnung einmal pro Gabe
<b>Zusatzvereinbarung Onkologie</b>				
*Behandlung solider Tumor unter tumorspezifischer Therapie	EBM 86512		25,25 € <sub>1</sub>	Abrechnung einmal pro Behandlungsfall
*Zuschlag für intravasale zytostatische Tumortherapie	EBM 86516		187,90 € <sub>1</sub>	Abrechnung einmal pro Behandlungsfall
1) durchschnittlicher Wert der KV Baden-Württemberg [8], Bayern [9], Berlin [10], Brandenburg [11], Bremen [12], Hamburg [13], Hessen [14], Mecklenburg-Vorpommern [15], Niedersachsen [16], Nordrhein [17], Saarland [18], Sachsen [19], Sachsen-Anhalt [20], Schleswig-Holstein [21], Thüringen [22], Westfalen-Lippe [23]				

\*Folgende Leistungen sollten jedoch unabhängig von einer Ramucirumab Behandlung auch in der BSC Gruppe zu erbringen sein und werden daher bei den zusätzlichen Kosten nicht gesondert berechnet:

- Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: (mittleres Erkrankungsalter gemäß RKI liegt zwischen 71 und 75 Jahren)
- Zusatzpauschale
- Zusatzvereinbarung Onkologie (EBM 13492, EBM 13500, EBM 86512 (96501) und EBM 86516 (96503))
- Zuschlag für intravasale Tumortherapie: dieser ist nur einmal pro Behandlungsfall abrechenbar und damit bereits für die Erstlinien-Therapie erfolgt.

Die Therapie mit Ramucirumab erfolgte in der Zulassungsstudie REGARD im Median über vier Zyklen [2]. Die praxisklinische Betreuung (EBM 01512) wird aufgrund der

Infusionsdauer von einer Stunde nicht zugrunde gelegt, so dass ausschließlich die Infusionstherapie (EBM 02101) für jede Infusion berechnet wird:

Die Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen betragen für 4 Zyklen :  $4 \times 15,90 \text{ €} = 63,60 \text{ €}$  für die gesamte Behandlungsdauer.

Ergänzt um die in Tabelle 3-26 berechneten „Laborkosten“ von 9,20 € ergeben sich damit zusätzliche GKV-Kosten pro Patient in Höhe von 72,80 €.

Kosten gemäß SAPV (spezialisierte ambulante Palliativversorgung)-Vereinbarung sind auch oder sogar bevorzugt für eine alleinige Therapie mit BSC zu erbringen. Dennoch werden diese Kosten hier nicht in die Berechnung einbezogen, da Patienten in beiden Studienarmen für eine Behandlung im Rahmen der SAPV qualifizieren [20].

*Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (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 3-28: 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*	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinations-therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen	63,60 €	Patienten-Untergrenze: 72,80 € x 902 Patienten = 65.665,60 €  Patienten-Obergrenze: 72,80 € x 7.006 Patienten = 510.036,80 €
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112)	2,40 €	
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113)	2,40 €	
		Vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	4,40 €	
		Gesamt	72,80 €	
Formal nicht zutreffend. Ramucirumab ist ein Orphan Drug, eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
* Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.				

Die ermittelten Jahreskosten beziehen sich auf die in der REGARD Zulassungsstudie beobachtete mediane Anzahl von vier Zyklen bis zur Progression der Erkrankung oder zum Abbruch der Therapie aufgrund nicht vertretbarer Nebenwirkungen [2]. Für die Zahl der Patienten in der Zielpopulation werden die in Abschnitt 3.2.3 bzw. 3.2.4 mit 902 bzw. 7.006 ermittelten Unter- bzw. Obergrenzen für die Patientenzahlen für Ramucirumab herangezogen.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-29: 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*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Ramucirumab Monotherapie	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	553 mg: 500 mg x 7,01 €/mg + 53 mg x 7,22 €/mg = 3.887,66 €  x 4 Zyklen = 15.550,64 €	Patienten- Untergrenze: 15.550,64 € x 902 Patienten: = 14.026.677,28 €  Patienten- Obergrenze: 15.550,64 € x 7.006 Patienten: = 108.947.783,84 €
<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>* Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>			

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten Behandlungszeitraum. Gemäß der Cyramza<sup>®</sup> Fachinformation sind außer den erwähnten Kosten für die Betreuung des Patienten und den aufgeführten „Laborkosten“ (Blutbild, Gerinnung, formell nur für entsprechende „Risikopatienten“) (vgl. Tabelle 3-26) keine zwingend zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erbringen.

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

Die Arzneimittelkosten für die Behandlung eines Patienten mit Ramucirumab belaufen sich demzufolge auf 3.887,66 € pro Zyklus (Infusion). Bei einer medianen Therapiedauer von vier Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 15.550,64 € (siehe Abschnitt 3.3.3).

Hochgerechnet auf die geschätzte minimale / maximale Patientenzahl von 902 bzw. 7.006 ergeben sich somit jährliche Arzneimittelkosten von 14.026.677,28 € bzw. 108.947.783,84 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für den gesamten Behandlungszeitraum werden auf minimal / maximal 65.665,60 € bzw. 510.036,80 € beziffert (siehe Tabelle 3-28). Somit ergeben sich insgesamt errechnete Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von minimal / maximal 14.092.342,88 € bzw. 109.457.820,64 €. Wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, liegen dieser Berechnung die Zahlen der prinzipiell für eine Zweitlinien-Therapie in Betracht kommenden Patienten zugrunde, die um die nicht realistisch zu bestimmende Patientenzahl zu reduzieren ist, die gemäß Fachinformation für eine Kombination mit Ramucirumab+Paclitaxel geeignet sind.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es existieren wie zuvor dargelegt, keine genauen Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer Therapie nach einem Tumorprogress nach einer vorausgegangenen Chemotherapie in Deutschland. In einem aktuellen deutschen Review-Artikel wird die Rate an Patienten, die eine Zweitlinien-Therapie erhalten, basierend auf aktuellen Phase-III-Studien als zwischen 14% und 42-45% liegend bezeichnet [24]. Diese Zahlen geben jedoch nicht direkt die Situation für Deutschland wider.

Auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Berechnungen liegt die minimale Zahl an Patienten in der GKV, für die eine Ramucirumab-Therapie in Frage kommt, bei 902 Patienten. Basierend auf den erhobenen ebenfalls in 3.2.3 beschriebenen Marktforschungsdaten wird die maximale Patientenzahl mit 7.006 angenommen. Es wird an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen, dass die Angabe und die Berechnung mit dieser

maximalen Spanne als adäquat angesehen wird, jedoch weitere Berechnungen insbesondere basierend auf einer geringeren Häufigkeit des Einsatzes einer Therapie nach einem Tumorprogress nach einer vorausgegangenen Chemotherapie zu deutlich niedrigeren Zahlen (4.359 Patienten) führen.

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

Die relative mediane Dosisintensität in der REGARD Studie betrug 99,6%, die Rate an Therapieabbrüchen 10,5% in der Ramucirumab-Gruppe [3], die jedoch in die Berechnung der medianen Zyklenzahlen eingegangen sind.

Eine realistische Differenzierung der Verteilung der Patienten nach ambulantem bzw. stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund der nicht publizierten Daten bzw. Literatur nicht möglich.

### **Patientenpräferenzen**

Ergebnisse aus einer in Modul 4 näher dargestellten Patientenpräferenzstudie [25] zeigen, dass von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen / metastasierten Magenkarzinom ein verlängertes Überleben als wichtig erachtet wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit bzw. die empfundene Lebensqualität den Patienten ein großes Bedürfnis ist. Zusätzlich ergab sich aus den Antworten der Patienten, dass die Fähigkeit zur Selbstversorgung ohne Notwendigkeit einer stationären Behandlung eine zentrale Bedeutung hat. Die Patienten nannten in der ungestützten Befragung als häufigstes erstes Kriterium eine Stabilisierung der Erkrankung und klinischen Situation.

Das Optimum stellt für die Patienten die Kombination aller genannten Faktoren dar. Eine alleinige Verlängerung des Überlebens unter Inkaufnahme patientenrelevanter Nebenwirkungen oder einer Einschränkung der Fähigkeit zur Selbstversorgung wird wenig wertgeschätzt [25].

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

Wie zuvor beschrieben ist trotz der langsamen Abnahme der Inzidenz bei leichter Zunahme der relevanten Strata der Bevölkerung >64 Jahre für die nächsten Jahre mit keiner weiteren relevanten Steigerung oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms in

Deutschland [26] und auch keiner wesentlichen Ausweitung der Versorgungsanteile für Ramucirumab zu rechnen.

Durch die Zulassung von Ramucirumab könnte aufgrund der im Vergleich zu den bisher verfügbaren Optionen relativ guten Verträglichkeit mehr Patienten eine systemische Zweitlinien-Therapie angeboten werden [27], d. h. für Patienten, die aufgrund des Allgemeinzustandes bzw. Toxizitäten unter oder auch nach einer Erstlinien-Therapie bisher nicht für eine systemische Chemotherapie geeignet waren oder diese abgelehnt hatten. Es ist jedoch z. Z. nicht abschätzbar, in welchem Umfang dieses zu einer Zunahme der Versorgungsanteile mit einer Ramucirumab-Monotherapie in den nächsten Jahren beitragen wird.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Magenkarzinom in Deutschland wurden die aktuellen Angaben des RKI [28], IARC [29] und GEKID [30] herangezogen. Eine in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Literaturrecherche erbrachte keine für die Bewertung relevanten zusätzlichen Quellen. Zur Bestimmung der Prävalenz / Inzidenz in Deutschland bzw. zur Anzahl der für Ramucirumab in Frage kommenden Patienten wurden daher zunächst die retrospektive (BKK) Beobachtungsstudie herangezogen. Zur Ermittlung einer grundsätzlich möglichen Patienten-Obergrenze scheinen die zuvor beschriebenen Marktforschungsdaten (insbesondere die Angaben aus der „DEMAND“ Studie [27]) für den

Anteil der Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie auch basierend auf den vorliegenden Publikationen eine bestmögliche Abschätzung zu erlauben. Alle Zahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet und resultieren damit in einer beträchtlichen Spanne der in Frage kommenden Patientenzahlen.

### 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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
2. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-39.
3. ImClone LLC. I4T-IE-JVBD (CP12-0715; REGARD): A Phase 3, Randomized, Double-Blinded Study of IMC-1121B and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy. Clinical Study Report. 2013.
4. Eli Lilly and Company. Summary of Baseline Body weight by Study and Country for REGARD and RAINBOW. 08.05.2014.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
6. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe, Stand: 01.09.2014 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01092014.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf).
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2014.pdf).
8. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Übersicht über die besonders förderungswürdigen Leistungen und die Einzelleistungen im 4. Quartal 2014, gültig ab 01.10.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.kvbawue.de/abrechnung-honorar/ebmleistungskataloge/>.
9. Kassenärztliche Vereinigung Bayern. Onkologie-Vereinbarung, ab 01.01.2010 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Rundschreiben/2009/KVB-RS\\_Onkologievereinbarung\\_2009-12-09.pdf](http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Rundschreiben/2009/KVB-RS_Onkologievereinbarung_2009-12-09.pdf).
10. Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Pseudonummern-Verzeichnis, Stand 25.09.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung\\_honorar/10ebm/pseudonummern\\_aktuell.pdf](http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/pseudonummern_aktuell.pdf)

11. Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Symbolnummernverzeichnis, Fassung 3. September 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/Praxis/Abrechnung/Symbolnummernverzeichnis.pdf>
12. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung, Stand: 01.01.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.kvhh.de/sites/default/files/pseudonrn20140101.pdf>.
13. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg, Stand 13.08.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2014\\_08\\_13.pdf](http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2014_08_13.pdf).
14. Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Hessenspezifische Abrechnungsnummern. 3. Quartal 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/3-14\\_Hess-Abrechnungsnummern\\_Stand-2014-07-08.pdf](http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/3-14_Hess-Abrechnungsnummern_Stand-2014-07-08.pdf).
15. Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern. Umsetzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten (Onkologie-Vereinbarung), 2010. 4. März 2010. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvmv.info/aerzte/15/30/Onkologie/Onkologievereinbarung\\_2010.pdf](http://www.kvmv.info/aerzte/15/30/Onkologie/Onkologievereinbarung_2010.pdf).
16. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen, 4. Quartal, Stand 30.10.2014. 2014. Aufgerufen am: 11.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvn.de/icc/internet/nav/123/broker?uMen=73e70a92-b004-e121-cf5a-7e25028130e5&uTem=aaaaaaaa-aaaa-aaaa-aaaa-000000000026&class=net.ictteam.cms.utils.search.IndexManager%3Bcurrentsize%3D1%3Bpagesize%3D10&class\\_cms1=a4a09e95-0fe1-4cca-9288-02c585112826&class\\_text=+KV-internen+Geb%C3%BChrenordnungsnummern](http://www.kvn.de/icc/internet/nav/123/broker?uMen=73e70a92-b004-e121-cf5a-7e25028130e5&uTem=aaaaaaaa-aaaa-aaaa-aaaa-000000000026&class=net.ictteam.cms.utils.search.IndexManager%3Bcurrentsize%3D1%3Bpagesize%3D10&class_cms1=a4a09e95-0fe1-4cca-9288-02c585112826&class_text=+KV-internen+Geb%C3%BChrenordnungsnummern).
17. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Übersicht der Symbolnummern und weiteren Einzelleistungen. Stand: 01.10.2014. 2014. Aufgerufen am: 11.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht\\_symbolnummern.pdf](http://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf).
18. Kassenärztliche Vereinigung Saarland. Regionale Abrechnungsziffern, Stand: 01.07.2014. 2014. Aufgerufen am: 11.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvsaarland.de/dante-cms/app\\_data/adam/repo/tempmedia/1415723425.DVQRICACXJKGWSNPRDCUFAJGPG SKYTJG/28197\\_regionale\\_abrechnungsziffern\\_kvs\\_01072014.pdf](http://www.kvsaarland.de/dante-cms/app_data/adam/repo/tempmedia/1415723425.DVQRICACXJKGWSNPRDCUFAJGPG SKYTJG/28197_regionale_abrechnungsziffern_kvs_01072014.pdf).
19. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. Abrechnungshinweise der KV Sachsen, Stand: 01.01.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/Abrechnung/Abrechnungsgrundlagen/140220\\_Abr-Hinweise\\_Gesamt.pdf](http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/Abrechnung/Abrechnungsgrundlagen/140220_Abr-Hinweise_Gesamt.pdf).
20. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen, 4. Quartal 2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvsa.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/Praxis/Honorarverteilung/2014/KV\\_Eigene\\_Stand\\_2014\\_4\\_extern.pdf](http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/Honorarverteilung/2014/KV_Eigene_Stand_2014_4_extern.pdf).
21. Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. 1. Änderungsvereinbarung zur Ergänzungsvereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung". 2012. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/aendV\\_EV%20Pauschalen.pdf](http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/aendV_EV%20Pauschalen.pdf).

22. Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. Vereinbarung über die besonders qualifizierte ambulante onkologische Versorgung (Onkologie-Vereinbarung). 2009. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: [http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologievereinbarung/onkologievereinb\\_ab\\_2010/00\\_Vereinbarung\\_alle\\_kk.pdf](http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologievereinbarung/onkologievereinb_ab_2010/00_Vereinbarung_alle_kk.pdf)
23. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe. Symbolnummern für die Abrechnung. Stand: 01.10.2014. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/snr.pdf>.
24. Lorenzen S, Lordick F. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. *Onkologie*. 2013;84(5):389-394.
25. Maritz Research. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 14.07.2014.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide. 2009. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
27. Resch T. Ramucirumab. Gastric cancer demand in the EU M5. Lilly Deutschland GmbH, März 2014.
28. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland; Magenkrebs. in: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 13.12.2013. Aufgerufen am: 19.09.2014. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDFA95FA00B45651B25C.2\\_cid381](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDFA95FA00B45651B25C.2_cid381).
29. EUCAN International Agency for Research on Cancer. Gastric cancer 2012. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8>.
30. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); Datenstand 2011. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

#### Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

#### Dosierung:

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

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

#### Prämedikation:

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2 (gemäß den Kriterien National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Nach einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 soll Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden; Vor allen weiteren 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  $\geq 2+$  anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei  $\geq 2$  g/24 Stunden liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 Stunden liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (6 mg/kg alle 2 Wochen) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (auf 5 mg/kg alle 2 Wochen) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf  $\geq 2$  g/24 Stunden ansteigt.

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

**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

#### Besondere Patientengruppen

**Ältere Patienten:** In den pivotalen Studien gab es keinen Hinweis 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 oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig wäre. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Ramucirumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance  $<30$  mL/min). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit moderater oder 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 bei einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

#### 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/Minute 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 in Abschnitt 6.1 genannten 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 besitzt das Potential, das Risiko für eine gastrointestinale Perforation zu erhöhen. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.

**Schwere Blutung:** Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und besitzt das Potential, das Risiko für schwere Blutungen zu 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.

Es wurde von schweren gastrointestinalen Blutungen einschließlich tödlicher Ereignisse bei Patienten mit Magenkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel berichtet.

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

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

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

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

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

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

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

**Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance  $<30$  mL/Minute) sind für die Therapie mit Ramucirumab keine Verträglichkeitsdaten verfügbar.

**Natriumkontrollierte Diät:** Jede 10 mL Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium, und jede 50 mL Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Begleittherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:**

**Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen:** Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über

die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu drei Monate nach der Behandlung anwenden.

**Schwangerschaft:** Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend. Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu unerwünschten Ereignissen auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

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

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Cyramza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die die Fähigkeit, sich zu konzentrieren und zu reagieren, beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist [1].

**Nebenwirkungen:**

**Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils:** Die schwersten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

Gastrointestinale Perforation

Schwere gastrointestinale Blutungen

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Fatigue / Asthenie, Neutropenie, Leukopenie, Diarrhö, Epistaxis und Hypertonie.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom beobachtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems (Medical Dictionary for Regulatory Activities), der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Die folgende Tabelle 3-30 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REGARD Studie, einer Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab als Monotherapie plus BSC versus Placebo plus BSC.

Tabelle 3-30: Nebenwirkungen bei  $\geq 5\%$  der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD Studie

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

<sup>a</sup>Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Version 15.0)  
<sup>b</sup>Es gab keine Grad 5 Nebenwirkungen von CYRAMZA. Es gab eine (1) Grad 4-Hypokaliämie und eine (1) Grad 4-Hyponatriämie.  
<sup>c</sup>Siehe NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) für jeden Toxizitätsgrad.  
<sup>d</sup>Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blut-Kaliumspiegel erniedrigt und Hypokaliämie  
<sup>e</sup>Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blutdruck erhöht und Hypertonie  
<sup>f</sup>Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Leberschmerzen

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

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

*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 bedeutsamen 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.*

Annex IIb:

#### **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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

*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 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 Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) vorgesehen.

*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 bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP)

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) werden in der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 4.0, 2014) beschrieben und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

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

*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 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 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] und dem EU-RMP von Ramucirumab [2] entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2014.
2. Eli Lilly and Company. EU-Risk-Management Plan, Ramucirumab, Version 4.0. 2014.