



Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinie)

Beschluss vom: 20. August 2020
In Kraft getreten am: 20. August 2020
BAnz AT 21.09.2020 B1

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2020):

Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R¹ oder del 19²; Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber Erlotinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R¹ oder del 19²; Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und

¹ Exon 21-Substitutionsmutation

² Exon 19-Deletion

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Studie RELAY: Ramucirumab + Erlotinib **vs.** Placebo + Erlotinib^{3,4}

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Mortalität

| Endpunkt | Ramucirumab + Erlotinib | | Erlotinib | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|-------------------------|---|-----------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| | 224 | n. e. 37 (16,5) | 225 | n. e. 42 (18,7) | 0,83 [0,53; 1,30] 0,421 |

Morbidität

| Endpunkt | Ramucirumab + Erlotinib | | Erlotinib | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|-------------------------|---|-----------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^b | | | | | |
| | 224 | 19,4 [15,38; 21,55] 122 (54,5) | 225 | 12,4 [10,97; 13,50] 158 (70,2) | 0,59 [0,46; 0,76] < 0,0001 7,0 Monate |

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-13) sofern nicht anders indiziert.

⁴ Datenschnitt 23.01.2019

| Krankheitssymptomatik | | | | | |
|--|-----|------------------------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------------|
| LCSS ASBI (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^c | | | | | |
| ≥ 15 mm | 224 | 28,1 [24,6; n. b.] 75 (33,5) | 225 | n. e. [16,7; n. b.] 72 (32,0) | 0,96 [0,68; 1,34] 0,786 |
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^d | | | | | |
| ≥ 7 mm | 224 | 7,2 [3,8; 15,0] 122 (54,5) | 225 | 5,3 [3,3; 8,8] 126 (56,0) | 0,93 [0,72; 1,21] 0,594 |
| ≥ 10 mm | 224 | 7,4 [4,2; 15,0] 121 (54,0) | 225 | 5,4 [3,3; 10,6] 124 (55,1) | 0,95 [0,74; 1,23] 0,704 |

| Endpunkt | Ramucirumab + Erlotinib | | | Erlotinib | | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------|--|----------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung über die Folgeerhebungen MW (SE) | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung über die Folgeerhebungen MW (SE) | MD [95 %-KI] p-Wert |
| Krankheitssymptomatik | | | | | | | |
| LCSS ASBI ^f | | | | | | | |
| | 216 | 21,1 (15,2) | -4,6 (0,7) | 216 | 18,3 (14,6) | -5,2 (0,7) | 0,58 [-1,43; 2,59] 0,572 |
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS ^g | | | | | | | |
| | 218 | 75,1 (17,1) | 2,6 (0,9) | 219 | 77,6 (16,7) | 1,6 (0,9) | 1,00 [-1,37; 3,38] 0,408 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Ramucirumab + Erlotinib | | Erlotinib | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|-------------------------|--|-----------|--|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 221 | 0,2 [0,1; 0,2] 221 (100) | 225 | 0,2 [0,1; 0,2] 225 (100) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 221 | n. e. [25,8; n. b.] 65 (29,4) | 225 | n. e. 47 (20,9) | 1,40 [0,96; 2,03] 0,081 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | |
| | 221 | 3,9 [2,5; 4,3] 159 (71,9) | 225 | 12,0 [6,2; 20,9] 121 (53,8) | 1,58 [1,25; 2,00] < 0,001 8,1 Monate |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| | 221 | n. e. 28 (12,7) | 225 | n. e. 24 (10,7) | 1,13 [0,66; 1,96] 0,650 |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Ödem peripher (PT, UEs) | 221 | 33,1 [33,1; n. b.] 50 (22,6) | 225 | n. e. 10 (4,4) | 5,24 [2,65; k. A ^h] < 0,001 |
| Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) | 221 | n. e. 16 (7,2) | 225 | n. e. 3 (1,3) | 5,36 [1,56; k. A ^h] 0,003 |
| Hypertonie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) | 221 | n. e. 52 (23,5) | 225 | n. e. 12 (5,3) | 4,56 [2,43; 8,54] < 0,001 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) | 221 | 33,4 [33,4; n. b.] 38 (17,2) | 225 | n. e. 15 (6,7) | 2,52 [1,39; 4,59] 0,002 |

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b Daten aus: Dossier zu Ramucirumab Modul 4A vom 14.02.2020, Datenschnitt vom 23.01.2019
- ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 mm im Vergleich zum Ausgangswert
- ^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert
- ^e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention
- ^g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention
- ^h laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers > 9,99

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effekttrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|--|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ↓↓ | Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE |

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|----------------------------|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar | | |

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

ca. 690 bis 1560 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

ca. 90 bis 250 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cyramza® (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von Ramucirumab in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Ramucirumab | 82.971,64 € |
| Erlotinib | 15.087,40 € |
| Gesamt: | 98.059,04 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Afatinib | 30.105,59 € |
| Erlotinib | 15.087,40 € |
| Gefitinib | 9.952,09 € |
| Osimertinib | 68.749,82 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2020)

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Ramucirumab | 82.971,64 € |
| Erlotinib | 15.087,40 € |
| Gesamt: | 98.059,04 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: | |
| <i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i> | |
| Afatinib | 30.105,59 € |
| Erlotinib | 15.087,40 € |
| Gefitinib | 9.952,09 € |
| Osimertinib | 68.749,82 € |
| <i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i> | |
| <i>Cisplatin plus Docetaxel</i> | |
| Cisplatin | 1.953,32 € |
| Docetaxel | 20.617,61 € |
| Gesamt: | 22.570,93 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 319,71 € - 410,31 € |
| <i>Cisplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Cisplatin | 1.953,32 € - 2.419,30 € |
| Gemcitabin | 7.973,38 € |
| Gesamt: | 9.926,70 € - 10.392,68 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 319,71 € - 410,31 € |
| <i>Cisplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Cisplatin | 2.209,97 € |
| Paclitaxel | 19.915,34 € |
| Gesamt: | 22.125,31 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 543,93 € - 634,53 € |
| <i>Cisplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 1.953,32 € |
| Pemetrexed | 67.146,25 € |
| Gesamt: | 69.099,57 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 442,51 € - 578,80 € |
| <i>Cisplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Cisplatin | 1.953,32 € - 2.419,30 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|------------------------------|
| Vinorelbin | 4.592,00 € - 5.535,57 € |
| Gesamt: | 6.545,32 € - 7.954,87 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 319,71 € - 410,31 € |
| Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) | |
| <i>Carboplatin plus Docetaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| Docetaxel | 20.617,61 € |
| Gesamt: | 29.102,55 € |
| <i>Carboplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| Gemcitabin | 7.973,38 € |
| Gesamt: | 16.458,32 € |
| <i>Carboplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| Paclitaxel | 19.915,34 € |
| Gesamt: | 28.400,28 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 224,22 € |
| <i>Carboplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| Pemetrexed | 67.146,25 € |
| Gesamt: | 75.631,19 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 122,80 € - 168,50 € |
| <i>Carboplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| Vinorelbin | 4.592,00 € - 5.535,57 € |
| Gesamt: | 13.076,94 € - 14.020,51 € |
| <i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.484,94 € |
| nab-Paclitaxel | 37.958,80 € |
| Gesamt: | 46.443,74 € |
| <i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-</i> | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|------------------------------|
| <i>Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).</i> | |
| Gemcitabin | 6.966,18 € |
| Vinorelbin | 6.874,80 € - 8.287,44 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr ⁵ | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------|--|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Ramucirumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 26,1 | 1.853,10 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Vinorelbin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2.818,80 € |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2.818,80 € |
| Docetaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 52,2 | 4.228,20 € |

⁵ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr ⁵ | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------|---|--------------------|-------------------|--|-----------------------------|
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Gemcitabin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 39 | 3.159,00 € |
| Vinorelbin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 52,1 | 4.220,10 € |