

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.02.2016

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 13 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 15 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 19 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 22 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 7 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 16 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 22 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 23 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 25 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest) |
| ALK | Anaplastische-Lymphom-Kinase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATE | Arterielle thromboembolische Ereignisse |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DCR | Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate) |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EQ-5D | Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen |
| EQ-5D-VAS | Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen Visual Analog Scale |
| EU-RMP | EU-Risk-Management-Plan |
| FB | Fragebogen |
| FI | Fachinformation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIP | Gastrointestinale Perforationen |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| IR | Infusionsbedingte Reaktion |
| I. V. | Intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| LCSS | Lung Cancer Symptom Scale |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) |
| NW | Nebenwirkungen |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Gesamtansprechrage (Overall Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| TTE | Zeit bis zum Auftreten (Time to Event) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VEGF | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor) |
| VEGFR | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) |
| ZN | Zusatznutzen |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Lilly Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|--|
| Name: | Joachim Borchardt-Wagner |
| Position: | Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs |
| Adresse: | Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg |
| Telefon: | 06172-273-2348 |
| Fax: | 06172-273-2358 |
| E-Mail: | Borchardt-Wagner_Joachim@lilly.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Eli Lilly Nederland B.V. |
| Anschrift: | Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|--|
| Wirkstoff: | Ramucirumab |
| Handelsname: | Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| ATC-Code: | L01XC21 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ramucirumab ist der erste humane monoklonale Immunglobulin G1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den aktivierenden Liganden (VEGF-A, -C und -D) blockiert.

Der VEGFR-2 ist primär für die mitogenen und angiogenen Effekte des VEGF-A verantwortlich. Die VEGF-A / VEGFR-2-Interaktion spielt eine bedeutende Rolle für Tumorangio-genese, Tumorwachstum und Metastasierung. Ramucirumab verhindert die ligandeninduzierte Aktivierung des VEGFR-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, wodurch die Proliferation / Migration der humanen Endothelzellen verhindert wird. Eine Überexpression der VEGF-Signalkaskade korreliert bei einer Reihe von malignen Tumoren, inklusive dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer schlechten Prognose, einem erhöhten Risiko der Metastasierung und einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS).

Zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Progression nach einer platinhaltigen Therapie sind neben unspezifisch wirkenden Zytostatika wie Docetaxel und Pemetrexed (für nicht-plattenepitheliale NSCLC) zielgerichtete Therapien zugelassen. Die treiber-mutationsgerichteten Therapieoptionen, die Immuntherapie sowie ein angiogenesespezifischer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) sind meist nur mutations- oder histologieabhängig zugelassen.

In Kombination mit Docetaxel stellt Ramucirumab eine relevante neue Therapieoption bei Versagen einer platinhaltigen Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC unabhängig von der histologischen Subtypisierung (plattenepithelial und nicht-plattenepithelial) dar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Cyramza [®] ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. | 25. Januar 2016 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Cyramza [®] ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie. | 19. Dezember 2014 |
| Cyramza [®] ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). * | 19. Dezember 2014 |
| Cyramza [®] ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. | 25. Januar 2016 |
| <p>* Abschnitt 5.1 der Cyramza Fachinformation:</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21</p> <p>Wirkmechanismus</p> <p>Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44 / p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p>REGARD Studie</p> <p>Die REGARD Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS, Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von $\leq 1,5$ mg/dl und Werte von AST und ALT ≤ 3-facher oberer Normalwert (ULN) oder ≤ 5-</p> | |

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| <p>facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.</p> <p>Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geografischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.</p> <p>Demografische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72% der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11% der Cyramza-Patienten und 6% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95% KI: 0,603 bis 0,998; $p=0,0473$). Dies entspricht einem um 22% verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR= 0.483, 95% KI = 0.376-0.620, $p < 0,0001$). Dies entspricht einem um 52% reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 11 gezeigt.</p> <p>Basierend auf begrenzten Daten der REGARD Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (post hoc und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW Studie (n= 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0.679, 95% KI 0.327, 1.419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0.399, 95% KI 0.194, 0.822).</p> <p>Immunogenität</p> <p>Patienten aus zwei Phase-III-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2%) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5%) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibody), ALT: Aspartat-Aminotransferase, AST: Alanin-Aminotransferase, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ: Gastroösophagealer Übergang (Gastro-esophageal Junction), HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival), ULN: Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal), VEGF Rezeptor-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2)</p> | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | Docetaxel |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 10. November 2014 statt (Vorgangsnummer: 2014-B-084). Der G-BA vertritt für das vorliegende Anwendungsgebiet die Auffassung, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie befinden und die Behandlung palliativ erfolgt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet - Patienten mit einem NSCLC, bei denen nach einer platinbasierten Chemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist - wurde auf Basis der vorliegenden Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit Docetaxel, Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie), Gefitinib, Erlotinib (jeweils bei aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutationen) und Crizotinib (bei aktivierenden Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-Mutationen) bestimmt. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie wird für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Progression nach primärer Chemotherapie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie empfohlen, wobei sowohl eine Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder aber eine Behandlung mit Erlotinib bzw. Gefitinib (bei EGFR-Mutation) durchgeführt werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den vom G-BA vorgegebenen Möglichkeiten wird in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie basierend auf der REVEL Studie Docetaxel als ZVT ausgewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Phase-III-Zulassungstudie REVEL untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit / Verträglichkeit von Ramucirumab+Docetaxel versus (vs.) Placebo+Docetaxel bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV, die eine Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie aufweisen. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war unter Ramucirumab+Docetaxel mit 10,51 Monaten um 1,38 Monate länger als unter Placebo+Docetaxel (9,13 Monate). Das Mortalitätsrisiko lag in der Ramucirumab-Gruppe um 14% niedriger als in der Vergleichsgruppe (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,86 [0,75;0,98]; p=0,024). REVEL ist somit die erste Studie, die zeigen konnte, dass mit einer Kombinationstherapie bestehend aus einer biologischen und einer Chemotherapie eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des OS in der Gesamtpopulation des NSCLC erreicht wird.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war für die Kombination 1,5 Monate länger als in der Placebo-Gruppe (4,50 vs. 3,02 Monate), was eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Progression oder Tod um 24% darstellt (HR [95%-KI]: 0,76 [0,68;0,86], p<0,0001). Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen bestätigten in der Gesamtschau für OS und PFS weitgehend den Vorteil der primären Analyse.

Die Ergebnisse zur objektiven Gesamtansprechrate (ORR) zeigten mit 22,9% vs. 13,6% ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Ramucirumab+Docetaxel-Therapie (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 1,90 [1,41;2,56], p<0,0001) wie auch die Krankheitskontrollrate (DCR) mit 64,0% vs. 52,6%, die für die Kombinationstherapie statistisch signifikant besser war (OR [95%-KI]: 1,72 [1,35;2,19], p<0,0001).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) des Lung Cancer Symptom Scale Fragebogens (LCSS-FB) wurden für alle Skalen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse festgestellt. Die Werte des FB der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen Visual Analog Scale (EQ-5D-VAS) verringerten sich in beiden Behandlungsarmen am Ende der Behandlung und lassen damit keinen signifikanten Nachteil der Kombinationstherapie erkennen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Rate der unerwünschten Ereignisse (UE) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und entsprach im Ramucirumab+Docetaxel-Arm dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Ramucirumab. Die Zeit bis zum Auftreten (TTE) des ersten schwerwiegenden UE (SUE) (HR [95%-KI]: 0,96 [0,81;1,13], p=0,5799) und bis zum Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95%-KI]: 1,31 [0,99;1,73], p=0,0626) zeigten keinen Unterschied zwischen den Studienarmen. Die TTE eines UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 war im Ramucirumab+Docetaxel-Arm signifikant kürzer (HR [95%-KI]: 1,21 [1,06;1,38], p=0,0040), jedoch u. a. durch Laborparameter getrieben.

Ramucirumab verlängert beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC statistisch signifikant und klinisch relevant das Überleben der Patienten bei erhöhten Raten von in der Regel nicht symptomatischen und therapierbaren Nebenwirkungen (NW).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ramucirumab wurde in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie auf Basis der REVEL Studie zugelassen, in der

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie untersucht wurde.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (ZN)** von Ramucirumab+Docetaxel für die Gesamtpopulation abgeleitet, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens mit einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten um 1,38 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,86 [0,75;0,98], p=0,024). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil aus der primären Analyse, in der Subgruppenauswertung zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben einer Progression kann unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben. Für den daher patientenrelevanten Endpunkt **PFS** wird ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression zeigt (statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 24%: (HR [95%-KI]: 0,76 [0,68;0,86], p<0,0001)).

In der palliativen Therapiesituation, in der davon auszugehen ist, dass eine Verbesserung des Therapieansprechens durch die Verkleinerung des Tumors auch indirekt die Symptomatik beeinflussen kann, wird auch für die **ORR und DCR** ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** beansprucht, da es sich hier um patientenrelevante Vorteile im Sinne einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression handelt.

Die ORR zeigt mit 22,9% vs. 13,6% einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Ramucirumab+Docetaxel-Therapie (OR [95%-KI]: 1,90 [1,41;2,56], p<0,0001). Die DCR war mit 64,0% vs. 52,6% für die Kombinationstherapie statistisch signifikant besser (OR [95%-KI]: 1,72 [1,35;2,19], p<0,0001).

Für die Endpunkte **Symptomatik** (LCSS-FB, Symptomskalen; Zeit bis zur Verschlechterung im LCSS und des Allgemeinzustandes des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)) sowie für die **gesundheitsbezogene QoL** (LCSS-FB, Gesamtscore; EQ-5D-VAS) wird **kein ZN** beansprucht. Die Zeiten bis zur Verschlechterung im LCSS und des ECOG-PS waren unter Ramucirumab+Docetaxel in etwa gleich lang oder länger. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede konnten nicht gezeigt werden.

Die aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern in beiden Armen der REVEL Studie durchgeführten TTE Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied für SUE (HR [95%-KI]: 0,96 [0,81;1,13], p=0,5799) und Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95%-KI]: 1,31 [0,99;1,73], p=0,0626). Die TTE eines UE CTCAE-Grad ≥ 3 war im Ramucirumab+Docetaxel-Arm signifikant kürzer (HR [95%-KI]: 1,21 [1,06;1,38], p=0,0040).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der UE von speziellem Interesse (AESI) (jeglichen CTCAE-Grades) war die TTE unter Ramucirumab+Docetaxel signifikant kürzer für die Ereignisse: Blutungen / Hämorrhagien (HR [95%-KI]: 1,90 [1,48;2,44], $p < 0,0001$), Hypertonie (HR [95%-KI]: 2,14 [1,39;3,29], $p = 0,0004$), Proteinurie (HR [95%-KI]: 3,84 [1,44;10,19], $p = 0,0037$) und Leberschädigung (HR [95%-KI]: 1,86 [1,04;3,34], $p = 0,0334$). Der Unterschied der Blutungsereignisse war jedoch wesentlich durch Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 bedingt und damit für die Patienten nur von geringer klinischer Bedeutung. Andere Blutungsereignisse traten vergleichbar selten in beiden Behandlungsarmen auf. Die meist asymptomatischen hypertensiven Ereignisse (Grad 1-3) waren mit Standardmedikationen adäquat behandelbar und es brach kein Patient die Behandlung ab. Das häufigste Proteinurie-Ereignis war vom CTCAE-Grad 1-2 mit praktisch nicht auftretender klinischer Symptomatik. Bezüglich des UE Leberschädigung waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausschließlich durch Laborwertveränderungen bedingt. Für die venösen Thromboembolien konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten der Ramucirumab-Behandlung (HR [95%-KI]: 0,39 [0,21;0,70], $p = 0,0010$) ermittelt werden. Zusammenfassend wird für den **Endpunkt UE** formal ein **geringerer Nutzen** im Sinne eines Schadens mit dem **Ausmaß beträchtlich (Anhaltspunkt)** abgeleitet. Dabei kommt jedoch den in der Regel leichtgradigen oder gut therapierbaren, reversiblen Ereignissen wie Proteinurie, Blutungen (Nasenbluten) oder Hypertonie eine untergeordnete klinische Relevanz zu.

In der **Gesamtschau** ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen ZN** für Ramucirumab+Docetaxel, da es unter der Therapie in einer Behandlungssituation mit einem Tumorprogress nach / unter einer Vortherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der QoL kommt. Weiterhin ist die klinische Relevanz einiger UE, die zu einer Beurteilung eines größeren Schadens führen, bei Patienten in einer palliativen Situation mit einer schlechten Prognose von untergeordneter Bedeutung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Ramucirumab (Cyramza[®]) ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Diese Patientengruppe stellt damit unabhängig von der Histologie (platteneithelial und nicht-platteneithelial) auch die relevante Zielpopulation dar, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befindet und entsprechend der Therapiestandards in Deutschland und der S3-Leitlinie für das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC mit einer platinbasierten Kombinationstherapie in der Erstlinie behandelt wurde. Für die selektierten Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation oder ALK-Translokation können diese auch mit einem TKI vorbehandelt sein.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das fortgeschrittene NSCLC weist mit niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten eine schlechte Prognose auf. Nach einer Erstlinien-Chemotherapie erfahren letztlich fast alle Patienten eine Tumorprogression / Rezidiv mit der Notwendigkeit für weitere antineoplastische Therapien. In den letzten Jahren waren nur limitierte therapeutische Fortschritte zu verzeichnen. Mit Docetaxel, Pemetrexed (für die nicht-platteneitheliale Histologie) und Erlotinib als zugelassene Zweitlinien-Therapien ist ein medianes OS von ca. sieben bis acht Monaten erreichbar. Die meisten TKI (mit Ausnahme von Erlotinib) und die Immuntherapie (Nivolumab) sind lediglich histologie- oder mutationsabhängig zugelassen. Damit ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf für diese Population, der bisher nicht ausreichend gedeckt wurde, insbesondere für Patienten, die nicht für Pemetrexed geeignet oder für die keine „Treibermutation“ gerichtete Therapie verfügbar ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirksamkeit von Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel im Stadium IV mit Progression nach einer platinbasierten Therapie wurde in der Phase-III-Studie REVEL untersucht. Mit der Kombinationstherapie wurde eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des OS (10,51 vs. 9,13 Monate) in der Gesamtpopulation erreicht ohne Beeinträchtigung der QoL und bei insgesamt moderaten und handhabbaren Risiken. Erstmals konnte für diese schwer zu behandelnde Population für die Kombination einer zielgerichteten und einer Standard-Zweitlinien-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des OS mit weitgehend konsistenten Effekten in den Subgruppen und unabhängig von der Histologie gezeigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | Untergrenze: 9.888 Obergrenze: 12.282 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | gering | Untergrenze: 9.888 Obergrenze: 12.282 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Kombination von Ramucirumab+Docetaxel = 25.999,83 € (Summe aus: 20.360,66 € (Ramucirumab-Kosten) + 4.717,44 € (Docetaxel-Kosten) + 921,73 € (sonstige GKV-Kosten)) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 257.030.204,64 € (Summe aus: 201.326.156,64 € (Ramucirumab-Kosten) + 46.589.981,76 € (Docetaxel-Kosten) + 9.114.066,24 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 319.260.211,71 € (Summe aus: 250.069.564,71 € (Ramucirumab-Kosten) + 57.869.959,14 € (Docetaxel-Kosten) + 11.320.687,86 € (sonstige GKV-Kosten)) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage von Modul 3A die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 257.030.204,64 € - 319.260.211,71 € |
| *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage von Modul 3A die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A. |

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, Kombination mit Docetaxel | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Kombination von Ramucirumab+ Docetaxel = 25.999,83 € (Summe aus: 20.360,66 € (Ramucirumab-Kosten) + 4.717,44 € (Docetaxel-Kosten) + 921,73 € (sonstige GKV-Kosten)) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 257.030.204,64 € (Summe aus: 201.326.156,64 € (Ramucirumab-Kosten) + 46.589.981,76 € (Docetaxel-Kosten) + 9.114.066,24 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 319.260.211,71 € (Summe aus: 250.069.564,71 € (Ramucirumab-Kosten) + 57.869.959,14 € (Docetaxel-Kosten) + 11.320.687,86 € (sonstige GKV-Kosten)) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |
| *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage von Modul 3A die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A. | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 257.030.204,64 € - 319.260.211,71 € |
| *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage von Modul 3A die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A. |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Docetaxel | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 5.282,05 € (Summe aus: 4.711,77 € (Docetaxel-Kosten) + 570,28 € (sonstige GKV-Kosten)) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 52.228.910,40 € (Summe aus: 46.589.981,76 € (Docetaxel-Kosten) + 5.638.928,64 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 64.874.138,10 € (Summe aus: 57.869.959,14 € (Docetaxel-Kosten) + 7.004.178,96 € (sonstige GKV-Kosten)) |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Pemetrexed | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 16.080,22 €- 16.094,22 € (Summe aus: 15.687,00 € (Pemetrexed-Kosten) + 393,22 € / 407,22 € (sonstige GKV-Kosten)) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 112.883.144,40 € (Summe aus: 110.122.740,00 € (Pemetrexed-Kosten) + 2.760.404,40 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 140.341.598,40 € (Summe aus: 136.790.640,00 € (Pemetrexed-Kosten) + 3.550.958,40 € (sonstige GKV-Kosten)) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 5.061,03 € (Erlotinib-Kosten) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 5.152.128,54 € (Erlotinib-Kosten) Obergrenze: 6.402.202,95 € (Erlotinib-Kosten) |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 7.830,00 € (Gefitinib-Kosten) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 7.970.940,00 € (Gefitinib-Kosten) Obergrenze: 9.904.950,00 € (Gefitinib-Kosten) |
| A | lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie | Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 68.174,46 € (Summe aus: 68.160,96 € (Crizotinib-Kosten) + 13,50 € (sonstige GKV-Kosten)) | Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 9.544.424,40 € (Summe aus: 9.542.534,40 € (Crizotinib-Kosten) + 1.890,00 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 32.723.740,80 € (Summe aus: 32.717.260,80 € (Crizotinib-Kosten) + 6.480,00 € (sonstige GKV-Kosten)) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|-----------------|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage von Modul 3A die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauer der Zulassungsstudie angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A.</p> | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ramucirumab sind detailliert in der Fachinformation (FI), Gebrauchsinformation sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus vor der Docetaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse (i. v.) Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Für ostasiatische Patienten sollte eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m² in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

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 (IR) Grad 1 oder 2 unter Ramucirumab, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Die FI von Docetaxel ist bzgl. spezifischer Dosierungsanweisungen, Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.

Dosisanpassungen bzw. eine Therapieunterbrechung / ein Therapieabbruch sind bei folgenden Ereignissen in Abhängigkeit vom Schweregrad vorzunehmen:

- IR
- Hypertonie
- Proteinurie
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

- Gastrointestinale Perforationen (GIP)
- Schwere Blutungen
- Spontane Entwicklung von Fisteln

Cyramza wird als i. v. Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht und darf nicht als i. v. Bolus verabreicht werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von IR zu beobachten, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. Für NSCLC: Vorliegen einer Tumorkavitation oder Tumorbeteiligung an großen Gefäßen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bzgl. folgender Situationen zu beachten:

- ATE, GIP, schwere Blutung, Lungenblutung bei NSCLC, IR, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis, ältere Patienten mit NSCLC

Die schwersten NW im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

- GIP
- Schwere gastrointestinale Blutungen
- ATE

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

Der genehmigte EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken / Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben.

Entsprechend Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des (EU-RMP) besteht folgende Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

- Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie: Magenkarzinom.