

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.02.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) <sup>3</sup> .....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) <sup>4</sup> .....	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.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FI	Fachinformation
FOLFIRI	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
GIP	Gastrointestinale Perforation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IR	Infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intent-To-Treat
i.v.	Intravenös
(K)RAS	(Kirsten) Rat Sarcoma
KI	Konfidenzintervall
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NW	Nebenwirkung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach Zulassung)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normalwert)
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR-1 (-2, -3)	VEGF-Rezeptor-Typ-1 (-2, -3)
vs.	versus
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

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

<b>Name:</b>	Dr. Cecilia Hanne
<b>Position:</b>	Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
<b>Telefon:</b>	06172-2732104
<b>Fax:</b>	06172-2732358
<b>E-Mail:</b>	hanne_caecilia@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Ramucirumab
<b>Handelsname:</b>	Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	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 2A, Abschnitt 2.1.2)*

Ramucirumab ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den Rezeptor des Vascular Endothelial Growth Factor Typ 2 (VEGFR-2) bindet, und die Bindung der Liganden VEGF-A, -C und -D blockiert. Eine Überexpression der VEGF-Signalkaskade korreliert beim Kolorektalkarzinom positiv mit der Fähigkeit zu Metastasierung und Tumordinfiltration und negativ mit dem rezidiv- und krankheitsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben.

VEGFR-2 ist der wichtigste Rezeptor der VEGF-induzierten Angiogenese. Experimentelle Untersuchungen haben bestätigt, dass die VEGF-A/VEGFR-2-Interaktion eine bedeutende Rolle für die Tumorangio-genese spielt und essentiell für Tumorstadium und Metastasierung ist. Ramucirumab verhindert die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGFR-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms sind in Deutschland verschiedene Zytostatika sowie zielgerichtete Medikamente zugelassen. Die zielgerichteten Medikamente, die an verschiedenen Stellen der Signaltransduktionskaskade eingreifen, blockieren u.a. den EGFR<sup>1</sup> (Panitumumab, Cetuximab; zugelassen für Tumoren mit (K)RAS<sup>2</sup>-Wildtyp) oder VEGF-Liganden (Aflibercept, Bevacizumab).

---

<sup>1</sup> Epidermal Growth Factor Receptor

<sup>2</sup> (Kirsten) Rat Sarcoma

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ramucirumab blockiert direkt die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2, wodurch Resistenzen gegenüber einer gegen VEGF-Liganden gerichteten Therapie überwunden werden könnten.

Somit stellt Ramucirumab eine relevante neue Therapieoption nach Versagen oder Progress unter einer anti-angiogenen und zytotoxischen Therapie bei der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms, unabhängig vom (K)RAS-Mutationsstatus, 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Cyramza <sup>®</sup> ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	19. Dezember 2014
Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). <sup>1</sup>	19. Dezember 2014
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
<p><sup>1</sup>Abschnitt 5.1 der Cyramza® Fachinformation:</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></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><u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u></p> <p><u>Magenkarzinom</u></p> <p><i>REGARD-Studie</i></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 Fluoropyrimidin-haltigen 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-</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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  $\leq 3$ -facher oberer Normalwert (ULN) oder  $\leq 5$ -facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.

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  $< 10$  %), geographischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.

Demographische 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 % CI: 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 % CI = 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.

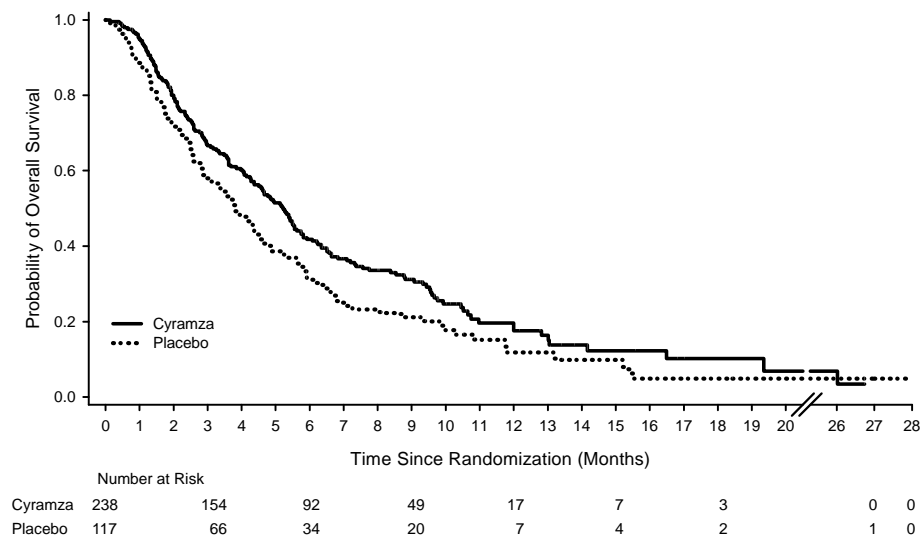
**Tabelle 11: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-treat (ITT)-Population**

	<b>Cyramza N=238</b>	<b>Placebo N=117</b>
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8;4,7)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0473	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	p < 0,0001	
Rate des PFS über 12 Wochen % (95 % KI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

PFS = progressionsfreies Überleben

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza versus Placebo in der REGARD-Studie**

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 % CI 0,327, 1,419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

**Immunogenität**

Patienten aus zwei Phase 3-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2 %) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5 %) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.

Abkürzungen: 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, 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

#### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI)
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 wurde gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 05. Januar 2015 beantragt und hat am 26. Februar 2015 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (Vorgangsnummer: 2015-B-001). Der G-BA vertritt für das vorliegende Anwendungsgebiet die Auffassung, „dass sich die Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom im UICC (Union internationale contre le cancer) Krankheitsstadium III bis IV befinden, ohne Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung, und dass eine Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) angezeigt ist und die Patienten in der Erstlinie FOLFIRI noch nicht erhalten haben. Die Prognose der Patienten in diesem Krankheitsstadium ist schlecht. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ.“

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA die Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

bestimmt. Die Lilly Deutschland GmbH stimmt dem Beschluss des G-BA zur Bestimmung der ZVT zu.



## 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)*

In der RAISE-Studie war das mediane Überleben war unter Ramucirumab+FOLFIRI mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als mit Placebo+FOLFIRI (11,7 Monate). Das Sterberisiko lag in der Ramucirumab-Gruppe ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 1,2 Monate mehr als in der Placebo-Gruppe (5,7 vs. 4,5 Monate), was eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Progression oder Tod um 21% darstellt (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]).

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 wurde für die meisten Skalen kein unterschiedliches Ergebnis im Vergleich der Therapiearme festgestellt. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab wurde nur für die emotionale Funktion beobachtet (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00;1,56]).

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab für Fatigue (HR [95%-KI]: 1,21 [1,03;1,42]) und Appetitverlust (HR [95%-KI]: 1,29 [1,07;1,57]). Allerdings wird dieser Effekt relativiert durch die Auswertung des preferred term für Fatigue: diese Auswertung zeigt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,154 [0,980;1,359]). Für unter einer Erstlinien-Therapie rasch progrediente Patienten (<3 Monate) besteht unter Ramucirumab der Vorteil einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (HR [95%-KI]: 0,47 [0,28;0,82]), während bei Patienten mit einem Progress  $\geq 3$  Monate kein Unterschied bestand (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25]). Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte für die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen Unterschied zuungunsten von Ramucirumab, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht zu beobachten war (HR [95%-KI]: 2,41 [1,02;5,67] vs. 0,93 [0,79;1,10]). Für jüngere Patienten (<65 Jahre) sowie Patienten mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten Ramucirumab für die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen werden (Alter <65 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97]; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93]), während für die jeweils andere Subgruppe kein Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestand (Alter  $\geq 65$  Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32]; ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]).

Die Rate der unerwünschten Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dabei trat im Verum-Arm das bekannte Nebenwirkungsprofil von Ramucirumab auf. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses sowie des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigten keinen Unterschied. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad  $\geq 3$  (symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,389 [1,172;1,646]) und die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,831 [1,251;2,760]) war im Ramucirumab-Arm jeweils kürzer. Jedoch führte die Therapie mit Ramucirumab zu einer signifikanten Verbesserung der Time to treatment failure (HR [95%-KI]: 0,846 [0,746;0,958]).

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI bietet nach einer Therapie aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin einen signifikanten Zusatznutzen bei bekanntem Nebenwirkungsprofil und stellt eine wertvolle Therapieoption für Patienten mit mKHK im fortgeschrittenen Stadium dar.

*Geben Sie in 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab für die Gesamtpopulation abgeleitet, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten um 1,6 Monate und einer Verringerung des Sterberisikos um ca. 16% niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]). Für den Endpunkt **progressionsfreies Überleben** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression handelt und somit eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen bedeutet (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]).

Für die **objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate** wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird bezüglich der Skalen zu globalem Gesundheitsstatus, körperlicher Funktion, Rollenfunktion, kognitiver Funktion und sozialer Funktion kein Zusatznutzen abgeleitet, da sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zeigten. Für die emotionale Funktion wird formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß gering abgeleitet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials besteht hierfür maximal ein Anhaltspunkt. Im Gegensatz dazu konnte eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion unter Ramucirumab-Behandlung bei Patienten mit ausschließlich Lebermetastasen, sowie Patienten, deren Zeit bis zur Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie <6 Monate betrug, festgestellt werden. Weiterhin war weder im Ramucirumab-Arm noch im Placebo-Arm eine Änderung in der EQ-5D VAS zu beobachten. Daher wird auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) kein Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Bei der Betrachtung der **Symptomatik** (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) ergab sich kein Unterschied in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung oder Diarrhö. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied fand sich zuungunsten von Ramucirumab für Fatigue und Appetitverlust. Die Auswertung des entsprechenden preferred term bestätigte das Ergebnis für Fatigue nicht, was den Nachteil für Ramucirumab bei Fatigue in Frage stellt. Für unter einer Erstlinien-Therapie rasch progrediente Patienten (<3 Monate) wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö beobachtet (HR [95%-KI]

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,47 [0,28;0,82],  $p=0,0059$ ). Bei Patienten mit einem Progress  $\geq 3$  Monate bestand kein Unterschied (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25],  $p=0,5877$ ). Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht vorlag. Die Fazitrelevanz ist auf Grund der sehr kleinen Stichprobe in der deutschen Subgruppe ( $n=44$ ) und vor dem Hintergrund der fehlenden Konsistenz der Analysen zur Symptomatik nur schwer einzuschätzen. Für jüngere Patienten ( $<65$  Jahre) sowie für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 konnte einen signifikanten Vorteil für die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Ramucirumab nachgewiesen werden (Alter  $<65$  Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97],  $p=0,0277$ ; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93],  $p=0,0111$ ).

Bei der Symptomatik handelt es sich um nicht schwerwiegende Symptome, da die Ausgangswerte in allen Symptomskalen unter 40 lagen (bei einer möglichen Spannweite von 0 [keine Symptomatik] bis 100 [maximale Symptomatik]). Daher wird in der Gesamtschau, auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials, der Subgruppenergebnisse sowie der Unterschiede bei der supportiven Therapie, für die **Symptomatik** (EORTC QLQ-C30) **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Die Auswertung jeglicher unerwünschter und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte keinen größeren oder geringeren Schaden durch Ramucirumab-FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Die Betrachtung der symptomatischen unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  und der Therapieabbrüche aufgrund symptomatischer unerwünschter Ereignisse ergaben einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden beträchtlichen, respektive geringen, Ausmaßes zuungunsten von Ramucirumab. In den Kategorien Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien - gastrointestinale Blutungen, Hypertonie und Proteinurie (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) ergaben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch Ramucirumab im Vergleich zu Placebo, während arterielle und venöse Thromboembolien, Infusionsreaktionen und Leberschädigung/-versagen keinen größeren oder geringeren Schaden bei der Therapie mit Ramucirumab im Vergleich zu Placebo aufwiesen. Die klinische Relevanz dieser unerwünschten Ereignisse zumeist niederen Grades und Messwert- bzw. Laborwertveränderungen muss vor dem Hintergrund der Grunderkrankung, der eingeschränkten Prognose, der Therapierbarkeit sowie der Reversibilität der Symptome gesehen werden. Die Nebenwirkungen von Ramucirumab in der RAISE-Studien entsprechen den bereits bekannten, und sind in der Fachinformation reflektiert.

Zusammenfassend wird für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** formal ein **Anhaltspunkt** für einen **geringeren Nutzen geringen bis beträchtlichen Ausmaßes** abgeleitet, der jedoch vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung bewertet werden sollte.

In der **Gesamtschau** der therapeutischen Effekte einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und FOLFIRI wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen

Kolorektalkarzinom ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** für die Gesamtpopulation abgeleitet.

## 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)*

Cyramza® ist in Kombination mit FOLFIRI indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK und Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Die Patientengruppe ist damit eindeutig definiert: die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ist ausschließlich bei Patienten angezeigt, die entsprechend mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin vortherapiert sind. Dabei handelt es sich nach UICC um Patienten im Stadium IV, da das Vorliegen von Metastasen (M1) immer zu einer Kategorisierung in Stadium IV führt, unabhängig von der Größe des Primärtumors und der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Der hier auf den Studiendaten aufgezeigte, für die Studienpopulation gezeigte Zusatznutzen gilt auf Grund der Übertragbarkeit auch für die Zielpopulation.

*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 Kolorektalkarzinom wird - bedingt durch dessen lange Symptomlosigkeit und der geringen Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen - häufig spät diagnostiziert: Bei Diagnose sind Frauen im Mittel 75 und Männer 71 Jahre alt. Über die Hälfte der Patienten befinden sich dann bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei 18-25% liegen Fernmetastasen vor.

Die Prognose von Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% deutlich eingeschränkt. Ungefähr 60 – 80% der mKRK

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten erhalten eine weitere Therapie bei einem Progress unter/nach einer palliativen Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab. Aktuell stehen nur wenige Therapieoptionen für diese Situation zur Verfügung. Das Angebot an Therapieoptionen ist für Patienten mit einer (K)RAS-Mutation weiter eingeschränkt, da EGFR-Antikörper in diesem Fall zu keiner Verlängerung des Überlebens führen. Somit besteht für diese Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen.

Als spezifischer Antikörper gegen den VEGFR-2 ist Ramucirumab in dieser Situation aktiv und effektiv, auch wenn sich durch eine vorangegangene gegen VEGF Liganden-gerichtete, antiangiogene Therapie eine Resistenz entwickelt hat. Hierin liegt einer der Unterschiede zu den bereits zugelassenen Substanzen Bevacizumab und Aflibercept, welche beide eine gegen die VEGF-Liganden gerichtete Therapie darstellen. Als erste zugelassene, gegen den VEGFR-2 zielgerichtete Therapie bietet Ramucirumab in dieser Situation einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten, der das Überleben signifikant verlängert.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	Untergrenze: 2.930 Obergrenze: 7.311
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRR) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	gering	Untergrenze: 2.930 Obergrenze: 7.311
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)<sup>3</sup>

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	41.492,62 €  Ramucirumab: 30.226,78 €  FOLFIRI: 11.265,84 €	121.573.376,60 € 303.352.544,82 €  Ramucirumab: 88.564.465,40 €- 220.987.988,60 €  FOLFIRI: 33.008.911,20 €- 82.364.556,24 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*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.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)<sup>3</sup>

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
121.573.376,60 €
303.352.544,82 €

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch*

<sup>3</sup>Als Jahrestherapiekosten werden die tatsächlichen, median anfallenden Therapiekosten verwendet. Für Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)<sup>4</sup>

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRR) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	41.492,62 €  Ramucirumab: 30.226,78 €  FOLFIRI: 11.265,84 €	121.573.376,60 € 303.352.544,82 €  Ramucirumab: 88.564.465,40 €- 220.987.988,60 €  FOLFIRI: 33.008.911,20 €- 82.364.556,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)<sup>4</sup>

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
121.573.376,60 €
303.352.544,82 €

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)

<sup>4</sup>Als Jahrestherapiekosten werden die tatsächlichen, median anfallenden Therapiekosten verwendet. Für Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)<sup>5</sup>

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	FOLFIRI	Kombinationschemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	11.265,84 €	33.008.911,20 €-82.364.556,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

<sup>5</sup>Als Jahrestherapiekosten werden die tatsächlichen, median anfallenden Therapiekosten verwendet. Für Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A.

## 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 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 Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen als intravenöse (i.v.) Infusion vor der Gabe von FOLFIRI. Vor Beginn der Chemotherapie sollte ein komplettes Blutbild des jeweiligen Patienten vorliegen. 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 empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen (IR) Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten IR Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden; Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H1-Antagonist i.v. (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason. Die FIs der Komponenten von FOLFIRI sind 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.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Die schwersten Nebenwirkungen (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, Diarrhoe, und Stomatitis.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Kombination mit FOLFIRI: Klinisch relevante NW, die bei  $\geq 1\%$  und  $< 5\%$  der mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelten Patienten in der RAISE-Studie berichtet wurden, waren: GIP (1,7 % Ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6 % für Placebo plus FOLFIRI).

In der RAISE-Studie waren die häufigsten ( $\geq 1\%$ ) NW, die zum Abbruch der Ramucirumab-Therapie führten Proteinurie (1,5 %).

Die häufigsten ( $\geq 1\%$ ) NW, die zum Abbruch einer der FOLFIRI-Komponenten führten, waren: Neutropenie (12,5 %), Thrombozytopenie (4,2 %), Diarrhoe (2,3 %) und Stomatitis (2,3 %). Die Komponente von FOLFIRI, die am häufigsten abgesetzt werden musste, war der 5-FU-Bolus.

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

Entsprechend Annex II des EU-RMP bestehen folgende Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

- Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie (Magenkarzinom)
- Wirksamkeitsprüfung (PAES): kolorektales Karzinom