

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: 28.04.2016

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	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

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	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FI	Fachinformation
FOLFIRI	Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
GI	Gebrauchsinformation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IR	Infusionsbedingte Reaktionen
KI	Konfidenzintervall
NW	Nebenwirkungen
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival)
PIT	Patientenindividuelle Therapie
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielle Remission
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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:	Corporate Affairs
Adresse:	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 – initial im Dezember 2014 als Orphan Drug für die Therapie des Magenkarzinoms zugelassene - humane monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet.

Der VEGFR-2 triggert nach aktuellem Kenntnisstand primär die mitogenen und angiogenen Effekte des VEGF-A. Experimentelle Untersuchungen bestätigen, dass die VEGF-A / VEGFR-2-Interaktion eine bedeutende Rolle für die Tumorangio-genese besitzt und damit essentiell für Tumorwachstum und Metastasierung ist.

Untersuchungen zum Magenkarzinom zeigen, dass der VEGFR überexprimiert sein kann. Des Weiteren sind eine Hochregulation des VEGFR und eine Erhöhung der zirkulierenden oder tumoralen VEGF-Spiegel mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert. Die Hochregulation von VEGF-A, VEGF-C oder VEGF-D geht beim resezierten Magenkarzinom mit einem erhöhten Rezidivrisiko und kürzerem Überleben sowie im metastasierten Stadium mit einer schlechteren Prognose bei kürzerem krankheitsfreien sowie Gesamtüberleben (OS) einher.

Die Bindung von Ramucirumab an den VEGFR-2 blockiert die Interaktion des Rezeptors mit seinen aktivierenden Liganden. Als Konsequenz verhindert Ramucirumab das Tumorwachstum, indem die Dimerisierung und hieraus resultierende Aktivierung des VEGFR-2 inhibiert wird, wodurch die Aktivierung der nachfolgenden intrazellulären

Signalkaskaden einschließlich mitogenaktivierter Proteinkinasen und die ligandeninduzierte Proliferation sowie Migration humaner Endothelzellen ausbleibt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
Cynamza [®] ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.	19. Dezember 2014	A
Cynamza [®] ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) 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	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Abschnitt 5.1 der Cynamza 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. Cynamza (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 mitogenaktivierten 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 Cynamza 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-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 Cynamza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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>Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibody), ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ: gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal 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>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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 Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	25. Januar 2016
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

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie (mit Paclitaxel) nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care (BSC)

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)

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) lautet: Patientenindividuelle Therapie (PIT) nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus bzw. Best-Supportive-Care (BSC), wenn eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist.

Ramucirumab als **Monotherapie** ist für Patienten zugelassen, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel und damit in Regel auch generell für eine Chemotherapie nicht (mehr) geeignet sind. Die Monotherapie wird daher mit der ZVT BSC verglichen.

Für die **Kombinationstherapie** wird der ausschließlich in Kombination mit Ramucirumab zugelassene Wirkstoff Paclitaxel als eine der möglichen PIT nach Maßgabe des Arztes ausgewählt. Die Kombinationstherapie wird daher mit der ZVT Paclitaxel verglichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch zur ZVT für die Kombinationstherapie wurden entgegen unserer Ableitung jedoch andere linienunspezifische und für die Versorgungsrealität irrelevante Arzneimittel vorgeschlagen: Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Tegafur / Gimeracil / Oteracil, Mitomycin und 5-Fluorouracil (5-FU). Die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU ist zugelassen für Patienten, die nach der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen Tumors noch keine Chemotherapie erhalten haben. Die verfügbare Evidenz für diese Arzneimittel in der Zweitlinie ist gering; ein „zulassungskonformer“ Einsatz findet in der klinischen Praxis praktisch nicht statt. Eine allgemein empfohlene Standardbehandlung ist zudem nicht ableitbar. Weder die formal zugelassenen genannten Wirkstoffe noch eine bereits durch den G-BA bewertete Therapie eignen sich folglich gemäß der Kriterien der Verfahrensordnung als ZVT für die Kombinationstherapie.

Die Kombination Ramucirumab+Paclitaxel und die Monotherapie sind die einzigen in Deutschland verfügbaren Therapien, die auch für die Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in der Zweitlinie explizit zugelassen wurden. Die Recherche zur synoptischen Evidenz belegt, dass die anerkannten und verwendeten Wirkstoffe, deren Einsatz in nationalen und internationalen Leitlinien ausdrücklich empfohlen wird, im Anwendungsgebiet nahezu ausschließlich „off-label“ erfolgt. Die Wahl der PIT und damit der ZVT – im vorliegenden Dossier Paclitaxel – wird durch die S3-Leitlinie für das Magenkarzinom gestützt, die Irinotecan oder Taxane bzw. Kombinationstherapien mit Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil (FOLFIRI) empfehlen, die auch bei der Darstellung der Kosten berücksichtigt werden.

Es ist also davon auszugehen, dass bei der Wahl von Paclitaxel als ZVT für die Kombinationstherapie keine Unterversorgung zu erwarten ist (Vgl. Entscheidung des G-BA zur ZVT Rituximab bei Idelalisib (Idelalisib bei chronisch lymphatischer Leukämie, Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135)).

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)

Kombinationstherapie (RAINBOW Studie)

Ramucirumab hat in Kombination mit Paclitaxel das OS bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs (GEJ) und einem Tumorprogress nach / unter einer Erstlinien-Therapie klinisch relevant und statistisch signifikant gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie verbessert (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,807 [0,678;0,962], $p=0,0169$). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 19% bei einem medianen OS von 9,6 Monaten unter der Kombinationstherapie vs. 7,4 Monate im Kontrollarm. Die frühe und durchgängige Separation der Kurven über mehr als 12 Monate in der Kaplan-Meier-Darstellung stützt den robusten und anhaltenden Effekt von Ramucirumab auf das Überleben. Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) wird durch die Kombinationstherapie deutlich verlängert mit median 4,4 vs. 2,9 Monaten (HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752], $p<0,0001$); dies entspricht einer Risikoreduktion für eine Progression oder Tod um 36%. Die Gesamtansprechrates (ORR), berechnet aus partiellen (PR) und kompletten Remissionen (CR), wurde durch die Kombinationstherapie auf 27,9% vs. 16,1% (Odds Ratio (OR) 2,14 [1,45;3,16], $p=0,0001$) gesteigert. Weiterhin konnte auch die Krankheitskontrollrate (DCR), berechnet aus stabiler Erkrankung+PR+CR, durch Ramucirumab+Paclitaxel deutlich gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie gesteigert (80,0% vs. 63,3%, OR 2,32 [1,63;3,31], $p<0,0001$) sowie die Dauer des Ansprechens um median 1,6 Monate verlängert werden (4,4 Monate vs. 2,8 Monate, (HR [95%-KI]: 0,659 [0,448;0,969], $p=0,0332$).

Die Lebensqualität (QoL) der Patienten war durch die Kombinationstherapie in den meisten Skalen verbessert, ein statistisch signifikanter Vorteil konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Subskala emotionale Funktion gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840] $p=0,0012$). Ramucirumab verbessert oder stabilisiert über einen längeren Zeitraum die QoL der Patienten.

In der RAINBOW Studie traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei 99,1% der Patienten unter einer Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel vs. 97,9% unter einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo+Paclitaxel-Therapie auf. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE (SUE) unterschied sich nicht (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131], p=0,3612). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines UE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296], p=0,8101).

Die Raten an SUE (47% vs. 42%) und UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (82% vs. 63%) waren im Kombinationsarm erhöht. Einzelne UE von speziellem Interesse (AESI) traten im Kombinationsarm gehäuft auf. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 war im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm kürzer (HR [95%-KI]: 1,461 [1,218;1,753], p<0,0001).

Während sich die unterschiedlichen Raten durch die längere Beobachtungszeit im Kombinationsarm ergaben, ist das gehäufte Auftreten von UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 durch asymptomatische Veränderungen von Laborparametern bedingt; für alle sonstigen, somit symptomatischen UE Grad ≥ 3 findet sich kein Unterschied (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], p=0,307). Insgesamt waren die auftretenden Nebenwirkungen (NW) jedoch generell gut beherrsch- und behandelbar.

Monotherapie (REGARD Studie)

Ramucirumab als Monotherapie belegt seine Wirksamkeit durch eine Verlängerung des OS um im Median 1,4 Monate (5,2 Monate, vs. 3,8 Monate, HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998], p=0,0473) im Vergleich zu BSC. Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 22%. Auch hier unterstreicht die frühe und anhaltende Separation der Kurven in der Kaplan-Meier-Darstellung den deutlichen therapeutischen Effekt einer Ramucirumab-Monotherapie auf das Überleben. Das PFS wird durch eine Ramucirumab-Monotherapie signifikant verlängert. Es findet sich eine Reduktion des Risikos um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620], p<0,0001) mit im Median 2,1 Monaten vs. 1,3 Monaten. Weiterhin konnte die DCR durch eine Ramucirumab-Monotherapie deutlich gesteigert werden (48,7% vs. 23,1%, OR 3,13 [1,90;5,15], p<0,0001). Auch die patientenrelevante Dauer der Krankheitskontrolle kann durch eine Ramucirumab-Monotherapie um im Median 1,3 Monate verlängert werden (4,2 Monate vs. 2,9 Monate, HR [95%-KI]: 0,569 [0,335;0,965], p=0,0364).

Die QoL der Patienten war durch eine Ramucirumab-Monotherapie nicht beeinträchtigt. Der Allgemeinzustand der Patienten war unter Ramucirumab-Monotherapie deutlich und signifikant länger stabil als unter BSC (Verschlechterung des Allgemeinzustands auf Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2 nach median 5,1 vs. 2,4 Monaten, HR [95%-KI]: 0,586 [0,414;0,829], p=0,0024).

Unter der Monotherapie mit Ramucirumab traten UE auf, deren Raten sich kaum vom BSC-Arm unterschieden. Die HR für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE (HR [95%-KI]: 0,793 [0,565;1,114]), eines UE vom Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,791 [0,589;1,064]) oder eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE (HR [95%-KI]: 1,506 [0,689;3,291]) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines AESI war nicht signifikant unterschiedlich. Unter Ramucirumab erlitten Patienten **weniger** SUE über die Zeit als unter BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910], p=0,0012).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung

Unter einer Monotherapie mit Ramucirumab wird das OS (Median 5,2 Monate) signifikant und klinisch bedeutsam gesteigert, ohne dass eine patientenrelevante Erhöhung der UE gegenüber BSC auftritt.

Durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel wird eine numerisch noch darüber hinausgehende, signifikante und klinisch relevante Steigerung des OS (Median 9,6 Monate) und anderer Effektivitätsparameter (u. a. PFS, ORR, DCR) bei insgesamt guter Verträglichkeit mit kontrollierbarem Nebenwirkungsprofil erreicht.

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	ja
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	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 Paclitaxel oder als Monotherapie durch die EU-Kommission zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Magens oder GEJ und einem Tumorprogress nach / unter einer Vortherapie auf Basis der im Folgenden dargestellten RAINBOW und REGARD Studien zugelassen.

Der ZN von Ramucirumab als Orphan Drug wurde als Monotherapie und Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den G-BA am 16. Juli 2015 bewertet und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft. Obwohl es sich beim Magenkarzinom weiterhin um ein seltenes Leiden handelt, wurde der offizielle Orphan Drug Status aufgrund der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen Indikationen aufgehoben. Es wurde daraufhin durch den G-BA eine Neubewertung veranlasst.

Kombinationstherapie (RAINBOW)

In der RAINBOW Zulassungsstudie wurde eine Kombinationstherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel gegen eine Therapie aus Placebo und Paclitaxel bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und einem Tumorprogress nach einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Kombinationstherapie untersucht. Die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel konnte das OS in dieser Patientengruppe klinisch relevant und statistisch signifikant gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie verbessern (HR [95%-KI]: 0,807 [0,678;0,962], $p=0,0169$), dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 19% bei einem medianen OS von 9,6 Monaten vs. 7,4 Monaten im Kontrollarm. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Therapiearme trennten sich früh und blieben über mehr als 12 Monate separiert, was den robusten und anhaltenden Effekt von Ramucirumab auf das Überleben stützt. Dieser ausgeprägte Effekt auf das OS zeigte sich auch konsistent in den meisten untersuchten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen, so dass für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN, als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten, für die Gesamtpopulation beansprucht wird.

Adenokarzinome des Magens oder GEJ verursachen teils belastende Symptome, weshalb eine Verlängerung der Zeit ohne bzw. eine Reduktion der tumorbedingten Symptomatik für den Patienten direkt relevant sind. Unter diesem Gesichtspunkt ist die in der RAINBOW Studie beobachtete Verlängerung des PFS durch die Kombinationstherapie um 1,5 Monate hervorzuheben (Median 4,4 vs. 2,9 Monate, HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752], $p<0,0001$). Diese Verbesserung zeigt sich auch in den meisten Subgruppen. Aus diesen Gründen wird für die Verlängerung des **PFS** ebenfalls ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Da die Verminderung bzw. Verzögerung des Wiederauftretens einer tumorbedingten Symptomatik direkt patientenrelevant ist, wird für die Steigerung der **ORR** (27,9% vs. 16,1% (OR 2,14 [1,45;3,16], $p=0,0001$) und der **DCR** (80,0% vs. 63,3%, OR 2,32 [1,63;3,31], $p<0,0001$) ein Hinweis auf einen **erheblichen** ZN (Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen) beansprucht,

während für die **Dauer des Ansprechens**, im Median um 1,6 Monate verlängert (4,4 Monate vs. 2,8 Monate, HR [95%-KI]: 0,659 [0,448;0,969], p=0,0332), ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** abgeleitet wird.

Für die Kombinationstherapie ergab sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zur symptomatischen Progression. Die Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine symptomatische Verschlechterung oder Tod um 18% (HR [95%-KI]: 0,818 [0,687;0,974]). Im Median war die Zeit bis zur **symptomatischen Progression** mit 9,4 Monaten um 2,3 Monate länger als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (7,1 Monate). Daher wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** für die Morbidität (Symptomatik) in der Gesamtpopulation beansprucht.

Die QoL der Patienten war durch die Kombinationstherapie in den meisten Skalen verbessert. Verbesserte oder stabile QoL-Parameter wurden von mehr Patienten unter Ramucirumab über einen längeren Zeitraum berichtet. Besonders für die **gesundheitsbezogene QoL** wird darum ein Hinweis auf einen **geringen ZN** (Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion, HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840], p=0,0012) beansprucht.

Die in der RAINBOW Studie beobachteten UE traten in ungefähr gleichem Ausmaß in beiden Armen auf. Bei der Auswertung der SUE und der durch UE bedingten Therapieabbrüche zeigte sich kein größerer oder geringerer Schaden für einen der beiden Therapiearme. Formal besteht in der Gesamtschau für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** ein Hinweis auf einen **geringeren** Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß beträchtlich aufgrund der Unterschiede bei den relativ seltenen oder nicht direkt patientenrelevanten UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder den AESI. Der Unterschied der CTCAE-Grad ≥ 3 wurde im Prüfarm im Wesentlichen durch asymptotische Veränderungen von Laborparametern verursacht. Bei differenzierter Betrachtung der patientenrelevanten, symptomatischen UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein Hinweis auf einen größeren / geringeren Schaden. Die AESI (z. B. Blutungen, insbesondere Nasenbluten) waren in der Regel gering ausgeprägt bzw. niederen Grades und hatten darum einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ramucirumab-Dosierung. Es traten insgesamt weniger UE vom Grad 5 (Tod) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm auf. Die Zahl der Therapieabbrüche war ebenso wenig gesteigert.

Wir sehen erneut in der Gesamtschau der therapeutischen Effekte einer Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und Tumorprogress nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie einen Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** für die Gesamtpopulation.

Monotherapie (REGARD)

In einer zweiten Zulassungsstudie (REGARD) wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und einem Tumorprogress nach / unter einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Kombinationstherapie eine Monotherapie mit Ramucirumab vs. Placebo untersucht. Die Patienten in beiden Therapiearmen erhielten zusätzlich BSC nach Ermessen des Therapeuten. Auf Grundlage

dieser Studie wurde die Monotherapie mit Ramucirumab für jene Patienten zugelassen, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

Die Effektivität einer Ramucirumab-Monotherapie konnte in der REGARD Studie signifikant und klinisch relevant mit einer medianen Verlängerung des OS um 1,4 Monate (5,2 vs. 3,8 Monate, HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998], $p=0,0473$) im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die Reduktion des Sterberisikos beträgt 22%. Die über die gesamte Beobachtungszeit und Subgruppen konsistenten Ergebnisse und die positiven Sensitivitätsanalysen unterstützen dieses Ergebnis, so dass für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN für die Gesamtpopulation abgeleitet wird.

Aufgrund der nachgewiesenen Aktivität von Ramucirumab als Monotherapie in Bezug auf das PFS mit einer Reduktion des Risikos um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620], $p<0,0001$), im Median 2,1 vs. 1,3 Monate, und der erläuterten Patientenrelevanz dieses Endpunkts wird ein Hinweis auf einen **erheblichen** ZN für den Endpunkt **PFS** beansprucht (patientenrelevanter Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen). Ebenfalls ein Hinweis auf einen **erheblichen** ZN wird für die deutliche Steigerung der **DCR** (Ramucirumab 48,7% vs. 23,1% unter Placebo, OR 3,13 [1,90;5,15], $p<0,0001$) und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN für die Verlängerung der **Dauer der Krankheitskontrolle** abgeleitet, da hierdurch die direkt patientenrelevante Verminderung bzw. Verzögerung des Wiederauftretens der tumorbedingten Symptomatik dargestellt wird.

Für Patienten im Ramucirumab-Arm ergab sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die symptomatische Progression mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für symptomatische Verschlechterung oder Tod um 22% (HR [95%-KI]: 0,779 [0,607;0,999]). Im Median war die Zeit bis zur **symptomatischen Progression** in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (4,6 Monate) um 0,9 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (3,7 Monate). Für diesen Endpunkt wird ein Hinweis auf **beträchtlichen** ZN für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der symptomatischen Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Eine Verlängerung der Zeit mit stabilem Allgemeinzustand ist direkt patientenrelevant, so dass die Verlängerung der **Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf ECOG-PS ≥ 2** um 2,7 Monate (Median 5,1 vs. 2,4 Monate, HR [95%-KI]: 0,586 [0,414;0,829], $p=0,0024$) einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome darstellt, weshalb ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN für diesen Endpunkt durch Ramucirumab in der Gesamtpopulation besteht.

In Bezug auf die unter Therapie aufgetretenen UE fand sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE (HR [95%-KI]: 0,793 [0,565;1,114]), eines UE vom Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,791 [0,589;1,064]), eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruchs aufgrund eines UE (HR [95%-KI]: 1,506 [0,689;3,291]) oder der Zeit bis zum Auftreten eines AESI. Zeitgewichtet mittels mean cumulative functions ergab sich, dass Patienten unter Ramucirumab insgesamt weniger einmalig oder wiederkehrend auftretende SUE erleiden als unter Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910]). Aus diesen Gründen wird für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** in der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen **geringen** ZN abgeleitet.

Erneut wird in der Gesamtschau der therapeutischen Effekte einer Ramucirumab-Monotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und Tumorprogress nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Kombinationstherapie ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** ZN für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassend wird basierend auf den konsistenten Ergebnissen der beiden Zulassungsstudien durch eine Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie eine Möglichkeit eröffnet, durch welche das OS und die wichtigsten weiteren Effektivitätsparameter deutlich gesteigert und verbessert werden können; und dies in einer Patientengruppe, die durch die Grunderkrankung, die Komorbiditäten und die Vortherapie häufig sehr stark belastet und in ihrer QoL eingeschränkt ist. Die in den Studien aufgetretenen UE waren vorhersehbar und durch einen erfahrenen Therapeuten beherrschbar. Zudem war das Ausmaß der patientenrelevanten, symptomatischen UE kaum oder nicht gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm gesteigert, so dass von einer verträglichen Therapie ausgegangen werden kann. Beide zugelassenen Therapieoptionen bieten in der Gesamtschau einen **beträchtlichen** ZN für die betroffenen Patienten.

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 in Kombination mit Paclitaxel: Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie und damit Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (entsprechend Stadium IV und / oder bei lokaler Inoperabilität T4).

Ramucirumab-Monotherapie: Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie und damit Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (entsprechend Stadium IV und / oder bei lokaler Inoperabilität T4), wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

Die Patienten beider zuvor definierter Zielpopulationen werden insgesamt dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung befinden, für die bis zur Einführung von Ramucirumab sowohl keine effektiven wie auch tatsächlich in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung standen.

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 Magenkarzinom stellt auch weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden therapeutischen Herausforderungen dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen über alle Stadien berechnet ca. 25%. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überleben ab Diagnosestellung von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten.

Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und einem Tumorprogress nach / unter einer Erstlinien-Therapie weisen bezüglich OS eine stark eingeschränkte Prognose von im Median ca. drei bis vier Monaten unter BSC auf. Unter einer in Deutschland für die Zweitlinie nicht zugelassenen Chemotherapie, die zudem mit ausgeprägten Toxizitäten verbunden ist, werden ca. vier bis sechs Monate OS in Phase-III-Studien erreicht.

Für Patienten mit einem Progress während oder nach einer Erstlinien-Therapie existieren derzeit – bis auf Ramucirumab bzw. die Kombination mit Paclitaxel – keine weltweit akzeptierten Standards und für Deutschland kein speziell für diese Therapielinie (Progression während / nach Erstlinien-Therapie) zugelassenes Arzneimittel.

Die nationalen Leitlinien empfehlen in dieser Situation, dass Patienten mit einem guten Allgemeinzustand durch eine erneute Chemotherapie mit einem Taxan, Irinotecan oder einer Kombination behandelt werden können, wobei diese Empfehlungen auf einzelnen, häufig methodisch weniger hochwertigen, kleineren Phase-III-Studien beruhen, die erst in den letzten Jahren durchgeführt und publiziert wurden. Andere zielgerichtete Therapien haben bisher in multinationalen Studien keine Wirksamkeit nachweisen können und es liegt keine dementsprechende Zulassung vor.

Kaukasische Patienten erhalten nach den meisten Studien in weniger als 50% eine nachfolgende antineoplastische Therapie; auch dieser Umstand deutet auf den vorherrschenden Mangel an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen in dieser Situation hin.

Bei einem Fehlen von sowohl wirkungsvollen, verträglichen, sicheren und vor allem zugelassenen Therapieoptionen erreicht Ramucirumab als zielgerichtete Therapie gegen den VEGFR-2 und als erste spezifisch für diese Therapielinie als Mono- oder Kombinationstherapie zugelassene Behandlungsoption einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	902-4.749 Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 4.749 Patienten ist die Gesamtanzahl aller möglichen Patienten. Diese Gesamtanzahl beinhaltet sowohl die Indikation A als auch die Indikation B.
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Für das Anwendungsgebiet B kommen nur Patienten in Frage, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B dürfte geringer als im Anwendungsgebiet A sein. Die genaue Anzahl in bzw. Verteilung zwischen beiden Anwendungsgebieten ist zur Zeit nicht zuverlässig abschätzbar.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	beträchtlich	902-4.749 Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 4.749 Patienten ist die Gesamtanzahl aller möglichen Patienten. Diese Gesamtanzahl beinhaltet sowohl die
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	beträchtlich	Indikation A als auch die Indikation B. Für das Anwendungsgebiet B kommen nur Patienten in Frage, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B dürfte geringer als im Anwendungsgebiet A sein. Die genaue Anzahl in bzw. Verteilung zwischen beiden Anwendungsgebieten ist zur Zeit nicht zuverlässig abschätzbar.
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Kombination von Ramucirumab+Paclitaxel = 36.307,98 € (Summe aus: 28.499,58 € (Ramucirumab-Kosten) + 5.497,45 €(Paclitaxel- Kosten) + 2.310,95 € (sonstige GKV-Kosten))	mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 32.749.796,16 € (Summe aus: 30.665.319,26 € (Ramucirumab-Kosten + Paclitaxel-Kosten) + 2.084.476,90 €(sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 172.426.587,52 € (Summe aus: 161.451.885,97 € (Ramucirumab-Kosten + Paclitaxel-Kosten) + 10.974.701,55 € (sonstige GKV-Kosten))
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Ramucirumab = 13.476,24 € (Summe aus: 13.117,16 € (Ramucirumab-Kosten) + 359,08 €(sonstige GKV-Kosten))	mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 12.155.568,48 €(Summe aus: 11.831.678,32 € (Ramucirumab-Kosten) + 323.890,16 €(sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 63.998.663,76 €(Summe aus: 62.293.392,84 € (Ramucirumab-Kosten) + 1.705.270,92 €(sonstige GKV-Kosten))
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage der Module 3A und 3B die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A und 3B.			

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)

<p>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</p>
<p>mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 12.155.568,48 €- 172.426.587,52 €</p>
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>*In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage der Module 3A und 3B die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A und 3B.</p> <p>Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 4.749 Patienten ist die Gesamtanzahl aller möglichen Patienten. Diese Gesamtanzahl beinhaltet sowohl die Indikation A als auch die Indikation B.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet B kommen nur Patienten in Frage, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B dürfte geringer als im Anwendungsgebiet A sein. Die genaue Anzahl ist z. Z. in beiden Anwendungsgebieten nicht zuverlässig abschätzbar.</p> <p>Im Anwendungsgebiet B liegen die Kosten je Patient niedriger als im Anwendungsgebiet A.</p> <p>Die Minimalkosten werden aufgrund des Anwendungsgebiets B, die Maximalkosten aufgrund des Anwendungsgebiets A angenommen.</p>

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangenem platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	<p>mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Kombination von Ramucirumab+ Paclitaxel = 36.307,98 €</p> <p>(Summe aus: 28.499,58 € (Ramucirumab-Kosten) + 5.497,45 € (Paclitaxel-Kosten) + 2.310,95 € (sonstige GKV-Kosten))</p>	<p>mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 32.749.796,16 € (Summe aus: 30.665.319,26 € (Ramucirumab-Kosten + Paclitaxel-Kosten) + 2.084.476,90 € (sonstige GKV-Kosten))</p> <p>Obergrenze: 172.426.587,52 € (Summe aus: 161.451.885,97 € (Ramucirumab-Kosten + Paclitaxel-Kosten) + 10.974.701,55 € (sonstige GKV-Kosten))</p>
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangenem platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	<p>mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Ramucirumab = 13.476,24 €</p> <p>(Summe aus: 13.117,16 € (Ramucirumab-Kosten) + 359,08 € (sonstige GKV-Kosten))</p>	<p>mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 12.155.568,48 € (Summe aus: 11.831.678,32 € (Ramucirumab-Kosten) + 323.890,16 € (sonstige GKV-Kosten))</p> <p>Obergrenze: 63.998.663,76 € (Summe aus: 62.293.392,84 € (Ramucirumab-Kosten) + 1.705.270,92 € (sonstige GKV-Kosten))</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage der Module 3A und 3B die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A und 3B.				

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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 12.155.568,48 €- 172.426.587,52 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung *In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage der Module 3A und 3B die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A und 3B. Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 4.749 Patienten ist die Gesamtanzahl aller möglichen Patienten. Diese Gesamtanzahl beinhaltet sowohl die Indikation A als auch die Indikation B. Für das Anwendungsgebiet B kommen nur Patienten in Frage, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet B dürfte geringer als im Anwendungsgebiet A sein. Die genaue Anzahl ist z. Z. in beiden Anwendungsgebieten nicht zuverlässig abschätzbar. Im Anwendungsgebiet B liegen die Kosten je Patient niedriger als im Anwendungsgebiet A. Die Minimalkosten werden aufgrund des Anwendungsgebiets B, die Maximalkosten aufgrund des Anwendungsgebiets A angenommen.

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	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	Patientenindividuelle Therapie - Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Mediane Therapiedauer <1 Jahr* 5.856,37 € (Summe aus: 4.497,91 € (Paclitaxel-Kosten) + 1.358,46 € (sonstige GKV-Kosten))	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 5.282.447,54 € (Summe aus: 4.057.116,62 € (Paclitaxel-Kosten) + 1.225.330,92 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 27.811.910,63 € (Summe aus: 21.360.584,09 € (Paclitaxel-Kosten) + 6.451.326,54 € (sonstige GKV-Kosten))
		Patientenindividuelle Therapie - Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 3.766,73 € (Summe aus: 3.346,85 € (Docetaxel-Kosten) + 419,88 € (sonstige GKV-Kosten))	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 3.397.592,72 € (Summe aus: 3.018.860,96 € (Docetaxel-Kosten) + 378.731,76 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 17.888.212,64 € (Summe aus:

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				
					15.894.202,52 € (Docetaxel-Kosten) + 1.994.010,12 € (sonstige GKV-Kosten))
		Patientenindividuelle Therapie - Irinotecan	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 2.274,27 € (Summe aus: 1.965,43 € (Irinotecan-Kosten) + 308,84 € (sonstige GKV-Kosten))	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 2.051.382,52 € (Summe aus: 1.772.808,84 € (Irinotecan-Kosten) + 278.573,68 € (sonstige GKV-Kosten)) Obergrenze: 10.800.460,74 € (Summe aus: 9.333.779,58 € (Irinotecan-Kosten) + 1.466.681,16 € (sonstige GKV-Kosten))
		Patientenindividuelle Therapie - FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: 4.227,81 € (Summe aus: 2.401,14 € (FOLFIRI-Kosten) + 1.826,67 € (sonstige GKV-Kosten))	Mediane Therapiedauer <1 Jahr*: Untergrenze: 3.813.451,42 € (Summe aus: 2.165.795,08 € (FOLFIRI-Kosten) + 1.647.656,34 € (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				
					Obergrenze: 20.077.694,91 € (Summe aus: 11.402.839,08 € (FOLFIRI- Kosten) + 8.674.855,83 € (sonstige GKV- Kosten))
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinations- therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	BSC	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro- ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin- haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinations- therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	patientenindividuell unterschiedlich	

BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
*In der Spalte Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage der Module 3A und 3B die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Für die Jahrestherapiekosten standardisiert auf eine theoretische Behandlung von einem Jahr siehe Modul 3A und 3B.

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 (GI) sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

In der **Monotherapie** beträgt die empfohlene Dosis Ramucirumab 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

In der **Kombinationstherapie** beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab 8 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollte ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der 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 intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Die FI von Paclitaxel ist bzgl. Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- IR
- Hypertonie
- Proteinurie
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutungen
- Spontane Entwicklung von Fisteln

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden.

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 oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

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

- ATE
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutung
- IR
- Hypertonie
- Beeinträchtigte Wundheilung
- Leberinsuffizienz
- Fisteln
- Proteinurie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Stomatitis
- Niereninsuffizienz
- Natriumkontrollierte Diät

Die schwersten NW im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren: Gastrointestinale Perforation, schwere gastrointestinale Blutungen, ATE

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

Der genehmigte Ramucirumab EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken / Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben. Es sind jedoch keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich, die über die entsprechenden Angaben in FI- und GI hinausgehen.

Im Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des EU-RMP werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten Dosisfindungs-, Pharmakokinetik (PK)- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase-II-Studie wird die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen bei einer Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms.