

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: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
ADA	Anti-drug-antibody
AESI	Adverse Event of Special Interest (individuelle UE von besonderem Interesse)
AFP	Alpha-1-Fetoprotein; Alpha-Fetoprotein; Alpha-1-Fetoprotein-Serumspiegel
AFP _{high}	AFP-Serumspiegel \geq 400 ng/ml
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
B. V.	Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid (niederländische Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index
FOLFIRI	FOL – Folinsäure (Leucovorin), F – Fluorouracil (5-FU), IRI – Irinotecan; Therapieschema zur adjuvanten Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms
G1	Immunglobulin Klasse G, Subklasse G1
GIP	Gastrointestinale Perforation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HR	Hazard Ratio
IRR	Infusion Related Reaction (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MID	Minimally Important Difference
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ng	Nanogramm
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Carcinoma)
p44/p42	Mitogen-aktivierte Proteinkinase p44/p42
PS	Performance Status
RMP	Risk Management Plan
SUE	Schwerwiegende(s) Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VEGF-A (C, D)	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Typ A (C, D)
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGF-Rezeptor Typ 2)
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
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 Deutschland

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

Name:	Juliane Darowski
Position:	Team Leader Market Access Strategy & HTA Corporate Affairs
Adresse:	Werner-Reimers-Straße 2 – 4 61352 Bad Homburg Deutschland
Telefon:	+49 163 2738903
Fax:	+49 6172 2732512
E-Mail:	darowski_juliane@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®
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 bindet spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (VEGFR-2). Der VEGFR-2 ist der wichtigste Rezeptor im Kontext der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) induzierten Angiogenese. Durch die Bindung an den VEGFR-2 blockiert Ramucirumab die Bindung der VEGF-Isoformen VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D an den Rezeptor. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGFR-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden und unterbindet so die VEGFR-2-abhängige Proliferation und Migration von humanen Endothelzellen.

Bei den anderen in Deutschland zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) zugelassenen Arzneimitteln handelt es sich ausnahmslos um orale, niedermolekulare Wirkstoffe (Erstlinien-Therapie: Sorafenib und Lenvatinib; Zweitlinien-Therapie: Regorafenib („Opt out“ in Deutschland) und Cabozantinib). Der Wirkmechanismus dieser Substanzen beruht auf der Inhibition eines mehr oder minder breiten Spektrums von Proteinkinasen (ATC-Code L01XE, Proteinkinase-Inhibitoren), die unter anderem angiogene und tumorigene Aktivitäten vermitteln. Mit der geringen Spezifität der Proteinkinase-Inhibitoren - die über die gewünschte Hemmung einiger an der Entstehung und am Wachstum des Tumors beteiligter Proteinkinasen hinaus viele weitere Kinasen („off-target“) inhibieren - ist ein breites Spektrum Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) assoziiert; diese UAW sind meist klassenspezifisch und daher überlappend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Ramucirumab der erste zugelassene Antikörper. Als monoklonaler Antikörper bindet Ramucirumab spezifisch an eine einzige Zielstruktur. Das Spektrum der UAW von Ramucirumab unterscheidet sich aufgrund des andersartigen Wirkprinzips deutlich von dem der Proteinkinase-Inhibitoren. Ramucirumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der erste Wirkstoff mit einem prädiktiven Biomarker, dem Alpha-Fetoprotein (AFP).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	01.08.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; ml: Milliliter; ng: Nanogramm.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und 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)*.	19. Dezember 2014
Cyramza® ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	25. Januar 2016
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>*Abschnitt 5.1</p> <p>Pharmakodynamische Eigenschaften</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 nachgeord-</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>neten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Protein-kinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u></p> <p>[Es folgt eine Aufzählung der in den verschiedenen Anwendungsgebieten durchgeführten pivotalen Studien; die detaillierte Beschreibung kann der Fachinformation (Stand August 2019) entnommen werden].</p> <p><u>Magenkarzinom</u> <i>RAINBOW-Studie</i> <i>REGARD-Studie</i></p> <p><u>Kolorektalkarzinom</u> <i>RAISE-Studie</i> <i>NSCLC</i> <i>REVEL-Studie</i></p> <p><u>HCC</u> <i>REACH-2 Studie</i></p> <p><u>Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2</u></p> <p>Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von den pivotalen Studien in allen Indikationen ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.</p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit einem Adenokarzinom des Magens, des Kolons oder Rektums, des Lungen- und des hepatozellulären Karzinoms gewährt.</p>	
<p>Abkürzungen: ADA: Anti-drug-antibody; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Carcinoma; p44/p42: Mitogen-aktivierte Proteinkinase p44/p42, PS: Performance Status; VEGF-A (C, D): Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Typ A (C, D); VEGF Rezeptor-2: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2).</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HCC	„Best Supportive Care“ (BSC, deutsch: bestmögliche supportive Therapie)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom.		

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

Am 23. Juni 2017 fand ein Beratungsgespräch der Lilly Deutschland GmbH mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) statt (Beratungsanforderung 2017-B-056). In diesem Gespräch legte der Gemeinsame Bundesausschuss BSC als ZVT fest. Dabei wird als BSC diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Lilly Deutschland GmbH stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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)

Medizinischer Nutzen

Beim HCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung (Orphan Disease, Prävalenz des HCC in Europa etwa 1/10.000). Für die Behandlung von Patienten mit HCC besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an neuartigen effektiven und wenig toxischen Wirkstoffen für die Zweitlinie. Dies gilt speziell für besonders schwer erkrankte Patienten (AFP \geq 400 ng/ml) mit einer sehr ungünstigen Prognose.

Medizinischer Zusatznutzen

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die globalen, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studien REACH-2 (pivotal) und REACH (supportiv) zugrunde. Die beiden REACH-Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab+BSC versus (vs.) Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren. Nachdem in der REACH-Studie die Gruppe der Patienten mit einem AFP-Serumspiegel \geq 400 ng/ml (im Folgenden: AFP_{high}) den größten Nutzen von der Therapie mit Ramucirumab gezeigt hatte, wurden in die Studie REACH-2 nur AFP_{high}-Patienten eingeschlossen.

Vor dem Hintergrund,

- dass die randomisierten, kontrollierten Studien REACH und REACH-2 im Hinblick auf medizinische und methodische Aspekte ausreichend vergleichbar waren,
- dass die Operationalisierung der Endpunkte in beiden Studien identisch war und
- dass Homogenität der Behandlungseffekte vorlag,

wurden die REACH-Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Spezifisch wurden

- die Teilpopulation der Patienten mit AFP \geq 400 ng/ml der Studie REACH (präspezifizierte Subgruppe der Studie REACH; im Folgenden: REACH (AFP_{high})) sowie
- die gesamte Population der Studie REACH-2 (AFP \geq 400 ng/ml war ein Einschlusskriterium dieser Studie)

auf Basis patientenindividueller Daten meta-analytisch ausgewertet (im Folgenden: Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})).

In Anbetracht der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen (Ramucirumab+BSC-Arm 11,9 Wochen und Placebo+BSC-Arm 7,0 Wochen) wurden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum initialen Auftreten eines Ereignisses) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Alle im Folgenden genannten Daten beziehen sich auf die Meta-Analyse der gepoolten Patientendaten (nur Patienten mit AFP_{high} zu Studienbeginn) beider REACH-Studien.

Mortalität

Das mediane **Gesamtüberleben** in den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) war unter Ramucirumab+BSC um 3,1 Monate länger als unter Placebo+BSC (8,1 Monate vs. 5,0 Monate). Das Mortalitätsrisiko war im Ramucirumab+BSC-Arm damit um 30,6% niedriger als im Vergleichsarm (Hazard Ratio (HR) = 0,694; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) [0,571; 0,842]; p = 0,0002).

Morbidität

Das mediane **Progressionsfreie Überleben** in den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) war unter Ramucirumab+BSC um 1,3 Monate länger als unter Placebo+BSC (2,8 Monate vs. 1,5 Monate). Dies stellt eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Progression oder Tod um 42,8% im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm dar (HR = 0,572; 95%-KI [0,472; 0,694]; p < 0,0001).

Symptomatik. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (erhoben mittels des **Gesamtscores** des Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index (FHSI-8; Minimally Important Difference (MID) \geq 3 Punkte)) war unter Ramucirumab+BSC um 1,4 Monate länger als unter Placebo+BSC (3,3 Monate vs. 1,9 Monate). Das Risiko für einen symptomatischen Progress war im Ramucirumab+BSC-Arm damit um 27,5% niedriger als im Vergleichsarm (HR = 0,725; 95%-KI [0,559; 0,941]; p = 0,0152).

Das erniedrigte Risiko für einen symptomatischen Progress (Gesamtscore des FHSI-8) im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm war hauptsächlich zurückzuführen auf die **Scores der Subskalen** des FHSI-8 (MID \geq 1 Punkt) Schmerzen (HR = 0,736 (95%-KI [0,563; 0,961]; p = 0,0248), Gewichtsverlust (HR = 0,687 (95%-KI [0,496; 0,952];

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p = 0,0231) und Rückenschmerzen (HR = 0,652 (95%-KI [0,485; 0,878]; p = 0,0044). In den Scores der restlichen fünf Subskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesundheitszustand. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D); MID \geq 7 mm) war unter Ramucirumab+BSC um 1,2 Monate länger als unter Placebo+BSC (2,8 Monate vs. 1,6 Monate). Das Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands war im Ramucirumab+BSC-Arm damit um 23,1% niedriger als im Vergleichsarm (HR = 0,769; 95%-KI [0,596; 0,991]; p = 0,0388).

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Allerdings besteht eine hohe Korrelation zwischen dem Gesamtscore des FHSI-8 und der Lebensqualität.

Sicherheit

Ramucirumab zeigte auch in der Behandlung des HCC das bereits aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil mit meist gut zu kontrollierenden bzw. nicht behandlungsbedürftigen UAW. Diese Bestätigung des günstigen Sicherheitsprofils von Ramucirumab ist besonders relevant, da sich das Tumorgeschehen beim HCC meist vor dem Hintergrund einer Leberzirrhose abspielt. Die Erhaltung einer guten Leberfunktion ist bei HCC-Patienten relevant für die Prognose.

In der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergaben sich für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE), UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad \geq 3 und für UE, die zum Therapieabbruch führten (alle Kategorien nach Preferred Term), jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergab für die individuellen UE nach Preferred Term (Ereignisse mit \geq 20% Auftreten in mindestens einem Arm) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödem peripher sowie von Hypertonie unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie (Ödem peripher: HR = 1,730; 95%-KI [1,172; 2,554]; p = 0,0054; Hypertonie: HR = 1,952; 95%-KI [1,172; 3,253]; p = 0,0090). Für die individuellen UE Fatigue, Appetit vermindert und Aszites ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Adverse Events of Special Interest (AESI) arterielle thromboembolische Ereignisse, Blüten / Blutung, kongestives Herzversagen, Fistel, gastrointestinale Blutungsereignisse, gastrointestinale Perforation, hepatische Blutungsereignisse, Leberschädigung / Leberversagen, pulmonale Blutungsereignisse, Epistaxis, und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Subgruppen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen lieferten insgesamt ein homogenes Bild, und es traten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fazit

Im Vergleich zu Placebo+BSC verlängerte Ramucirumab+BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet statistisch signifikant und klinisch relevant das Überleben. Unter Ramucirumab+BSC war bei diesen besonders schwer erkrankten Patienten das Risiko für einen (radiographischen und symptomatischen) Progress ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant erniedrigt.

Es bestand unter Ramucirumab+BSC ein erhöhtes Risiko für meist gut zu kontrollierende bzw. nicht behandlungsbedürftige Nebenwirkungen; diese Nebenwirkungen hatten allerdings keinen Einfluss auf den Gesundheitszustand dieser besonders vulnerablen Patienten.

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	HCC	ja
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b : Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: HCC: Hepatozelluläres Karzinom.		

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)

Als methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien sind die REACH-Studien der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als „niedrig“ einzustufen. Über beide Studien liegen homogene meta-analytische Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der beiden REACH-Studien (AFP_{high}) sind für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse lässt sich somit ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der ZVT ableiten.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik (Gesamtscore des FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Für Rückenschmerzen (Score der Subskala des FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Für Schmerzen und Gewichtsverlust (Scores der Subskala des FHSI-8) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Aufgrund der gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender (Schmerz-)Symptome) ist in der Gesamtschau (Gesamtscore und der Scores der Subskalen des FHSI-8) von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT auszugehen.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Die Behandlung mit Ramucirumab führt im Vergleich zur Behandlung mit der ZVT zu keiner Beeinträchtigung des Gesundheitszustands der Patienten, beispielsweise durch Nebenwirkungen der Intervention, sondern zu einer Reduktion des Risikos der Verschlechterung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, kann ein Vorteil von Ramucirumab gegenüber der ZVT bezüglich dieser Endpunktkategorie nicht nachgewiesen werden. Ein **Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT ist für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Andererseits kann im Hinblick auf das ausgeglichene Verhältnis der Nebenwirkungen zwischen Ramucirumab und der ZVT in Verbindung mit der guten Wirksamkeit von Ramucirumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ein nachteiliger Effekt der Ramucirumab-Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher SUE, jeglicher UE CTCAE \geq Grad 3 und jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten, sind Ramucirumab und die ZVT vergleichbar; für die genannten UE-Kategorien ist **kein höherer oder geringerer Nutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT ableitbar. Dies ist besonders vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass es sich bei der ZVT um Placebo (+BSC) handelte.

Peripheres Ödem. Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und fortgeschrittenem HCC tritt das periphere Ödem sehr häufig auf. Trotz der höheren Inzidenz waren auch die im Ramucirumab+BSC-Arm beobachteten peripheren Ödeme überwiegend niedriggradig, reversibel und blieben ohne therapeutische Konsequenz.

Hypertonie. Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des VEGF bzw. den des VEGF-Rezeptors eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten beobachtet. Die Hypertonie ist üblicherweise einfach und gut behandelbar. Gemäß Fachinformation muss eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht werden. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnten die aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden.

In Bezug auf Ödem peripher und Hypertonie liegt ein **Beleg** für einen **geringeren Nutzen** vor. Aufgrund der generell guten Behandelbarkeit und Reversibilität der Ereignisse stellen diese den Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der verbesserten Symptomatik von Ramucirumab nicht infrage.

Für die Endpunktkategorie Sicherheit resultiert in der Gesamtschau formal ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT. Den überwiegend niedriggradigen UE, die in der Regel gut kontrollierbar bzw. nicht behandlungsbedürftig waren, kommt eine untergeordnete klinische Relevanz zu. Weiterhin sollte die klinische Relevanz einiger UE, die zu einer Beurteilung eines geringeren Nutzens führen, im Kontext der klinischen Situation des fortgeschrittenen HCC-Patienten gesehen werden, der sich im Endstadium einer unheilbaren Krebserkrankung befindet.

Fazit

Insgesamt lässt sich damit für Ramucirumab im Vergleich zur ZVT bei Patienten mit HCC aufgrund der erheblichen Verlängerung des Überlebens, der erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der relevanten Verbesserung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ramucirumab erwies sich als sichere und gut verträgliche Therapie des HCC. Nur für die individuellen UE Ödem peripher sowie Hypertonie liegt ein Beleg für einen geringeren Nutzen vor; beide UE sind einfach und gut behandelbar.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist für Ramucirumab eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer beruht. Dem steht ein geringerer Nutzen von Ramucirumab gegenüber der ZVT (Placebo) in der Endpunktkategorie Sicherheit entgegen. Allerdings zeigt der patientenberichtete Endpunkt zum Gesundheitszustand, dass dieser geringere Nutzen von Ramucirumab im Vergleich zur ZVT in der Endpunktkategorie Sicherheit (Nebenwirkungen der Intervention) nicht zu einer Beeinträchtigung der Patienten führt.

Entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ist für Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml, nach vorausgegangener Sorafenib-Therapie, im Vergleich zu BSC von einem **erheblichem Zusatznutzen** auszugehen.

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)

Das HCC zählt zu den seltenen Erkrankungen und stellt den häufigsten Typus der primären Leberkarzinome dar. In Deutschland sind Alkoholabusus sowie eine chronische Hepatitis C Virusinfektion die häufigsten Ursachen für Leberzirrhose, welche der Hauptrisikofaktor für maligne Erkrankungen der Leber ist. Das HCC führt normalerweise erst spät zu Symptomen; erschwerend kommt hinzu, dass diese Symptome überwiegend unspezifisch sind. Daher wird die Erkrankung bei den meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Die Diagnose des HCC basiert auf bildgebenden Verfahren. Eine Sicherung mittels einer Leberbiopsie ist nicht erforderlich und ist daher die Ausnahme. Der Nachweis eines erhöhten **AFP-Serumspiegels** dient aufgrund seiner Spezifität für das HCC zur Bestätigung der Diagnose. Neben ihrer diagnostischen Bedeutung sind erhöhte AFP-Serumspiegel auch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Die europäische Leitlinie der hepatologischen Fachgesellschaft (European Association for the Study of the Liver) verwendet AFP-Serumspiegel > 200 ng/ml und / oder > 400 ng/ml als Schwellenwerte für eine ungünstige Prognose.

Das HCC neigt meist erst im **fortgeschrittenen** Stadium zu lokal infiltrativem oder organüberschreitendem Wachstum mit oder ohne Fernmetastasierung. Bei Patienten mit HCC (Child-Pugh Stadium A, ECOG-Status 0 - 2) mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, sowie einer Lebenserwartung von mehr als drei Monaten ist laut der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2013 eine systemische Therapie mit Sorafenib indiziert. Im Jahr 2018 wurde Lenvatinib als weiteres Medikament für die Erstlinien-Therapie zugelassen.

Ohne weitere tumorgerichtete Behandlung (d. h. mit BSC) beträgt das mittlere Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem HCC und AFP \geq 400 ng/ml, nach vorausgegangener Therapie mit Sorafenib, circa drei bis vier Monate. Von daher handelt es sich bei der Zielpopulation um Patienten mit einer ausgesprochen ungünstigen Prognose.

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

Das fortgeschrittene HCC hat sich seit dem ersten Einsatz der Chemotherapie als besonders chemoresistenter Tumor erwiesen. Daher standen anfangs bei inoperablem HCC nur lokale oder lokalablativ Therapieverfahren zur Verfügung.

Erst 2007 wurde mit Sorafenib ein niedermolekularer (Multi-)Proteinkinase-Inhibitor als Erstlinien-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem HCC zugelassen. Seit 2018 steht mit Lenvatinib ein weiterer niedermolekularer Proteinkinase-Inhibitor für die Erstlinien-Therapie zur Verfügung.

Die meisten Patienten erreichen mit einem Proteinkinase-Inhibitor zumindest eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. Diese Stabilisierung dauert aber aufgrund einer erworbenen Resistenz des Tumors gegen diese Wirkstoffe meist nicht lange an, was zu einem Progress des Tumors führt. Zur Behandlung des unter Proteinkinase-Inhibitoren progredienten HCC werden weitere therapeutische Optionen dringend benötigt.

Der Proteinkinase-Inhibitor Regorafenib hat seit 2016 eine europäische Zulassung in der Zweitlinie nach Sorafenib. Der pharmazeutische Unternehmer hat Regorafenib aber wieder vom Markt genommen, sodass Regorafenib im Folgenden nicht weiter betrachtet wird.

Im Jahr 2018 erhielt Cabozantinib als ein weiterer Proteinkinase-Inhibitor die Zulassung für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit HCC (nach Sorafenib) in der Europäischen Union (EU).

Die zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren zeigen eine klinische Wirksamkeit, die jedoch mit einer signifikanten und teilweise überlappenden Toxizität einhergeht. Patienten, die eine Erstlinien-Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor nicht toleriert haben, haben ein hohes Risiko für eine erneute, relevante Toxizität unter einem Proteinkinase-Inhibitor in der Zweitlinien-Therapie.

Bei zirrhotischen Patienten mit HCC schränkt die Lebergrunderkrankung die Therapiemöglichkeiten zusätzlich ein, sodass in diesem Kontext der Einsatz lebertoxischer Medikamente / Tumor-Therapeutika häufig nicht möglich ist. Daher sollten neue Medikamente zur Behandlung des HCC nicht nur wirksam, sondern auch wenig toxisch sein, insbesondere wenig lebertoxisch.

Vor diesem Hintergrund besteht trotz der mittlerweile zugelassenen Wirkstoffe für die Erst- und die Zweitlinien-Therapie immer noch ein ungedeckter medizinischer Bedarf im Hinblick auf zusätzliche Therapieoptionen für die Behandlung des HCC. Dies gilt insbesondere für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die unter einem Proteinkinase-Inhibitor schon eine ausgeprägte Toxizität gezeigt haben oder die aus anderen Gründen für einen weiteren Proteinkinase-Inhibitor nicht mehr geeignet sind.

Ein weiteres Kriterium für die Therapieentscheidung ist die Verfügbarkeit eines Biomarkers. Für keine der verfügbaren Therapieoptionen konnte ein Biomarker für das Ansprechen auf die Behandlung identifiziert werden. Mit der Festlegung eines AFP-Serumspiegels von ≥ 400 ng/ml bei Behandlungsbeginn verfügt Ramucirumab als einzige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet über einen prädiktiven Biomarker.

Patienten mit fortgeschrittenem HCC, bei denen eine systemische Erstlinien-Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor versagt hat, steht in Deutschland aktuell nur der Wirkstoff Cabozantinib als Behandlungsoption zur Verfügung. Angesichts der limitierten Therapieoptionen in der Zweitlinie und des immer noch ungedeckten medizinischen Bedarfs von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren (Sorafenib oder Lenvatinib), insbesondere von Patienten mit hohen AFP-Serumspiegeln und einer damit einhergehenden ungünstigen Prognose, schließt Ramucirumab als wirksames und gut verträgliches Medikament eine bestehende Versorgungslücke.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HCC	292 - 588
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom.		

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	HCC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	Erheblich	292 - 588
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ml: Milliliter; ng: Nanogramm.</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)

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	HCC	median^b: 14.933,61 € standardisiert auf 1 Jahr: 64.712,33 €	median^b: Untergrenze: 4.360.615,31 € Obergrenze: 8.780.965,08 € standardisiert auf 1 Jahr: Untergrenze: 18.895.999,68 € Obergrenze: 38.050.848,68 €
Anmerkungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: In der Spalte Jahrestherapiekosten werden zusätzlich zu den standardisierten Jahrestherapiekosten auf Grundlage des Moduls 3a die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Abkürzungen: € Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; mg: Milligramm.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
median ^a : 4.360.615,31 €- 8.780.965,08 €
standardisiert: 18.895.999,68 €- 38.050.848,68 €
a: Zusätzlich zu den standardisierten Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage des Moduls die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben. Abkürzungen: € Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

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	HCC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	median ^b : 14.933,61 € standardisiert auf 1 Jahr: 64.712,33 €	median^b: Untergrenze: 4.360.615,31 € Obergrenze: 8.780.965,08 € standardisiert auf 1 Jahr: Untergrenze: 18.895.999,68 € Obergrenze: 38.050.848,68 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: In der Spalte Jahrestherapiekosten werden zusätzlich zu den standardisierten Jahrestherapiekosten auf Grundlage des Moduls 3a die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben.</p> <p>Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; € Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ml: Milliliter; ng: Nanogramm;</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
median ^a : 4.360.615,31 €- 8.780.965,08 €
standardisiert: 18.895.999,68 €- 38.050.848,68 €
a: Zusätzlich zu den standardisierten Jahrestherapiekosten werden auf Grundlage des Moduls die tatsächlich anfallenden Therapiekosten auf Basis der medianen Therapiedauern der Zulassungsstudien angegeben.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; € Euro.

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)

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	HCC	BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP \geq 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	Patienten: patientenindividuell unterschiedlich	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ml: Milliliter; ng: Nanogramm.					

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, der Gebrauchsinformation sowie dem EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Die AFP-Serumspiegel bei Patienten mit HCC sollten vor der Behandlung mit Ramucirumab über einen validierten AFP-Test bestimmt werden; sie sollten ≥ 400 ng/ml betragen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab als Monotherapie 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H₁-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten unter Ramucirumab bereits zu einer IRR (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Grad 1 oder 2), muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten IRR Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder ein äquivalenter Wirkstoff) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H₁-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Ramucirumab wird als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht und darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von IRR zu überwachen, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

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

- IRR
- Hypertonie
- Proteinurie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)
- Gastrointestinale Perforationen (GIP)
- Schwere Blutungen
- Spontane Entwicklung von Fisteln
- Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ramucirumab bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Besondere **Warnhinweise** und **Vorsichtsmaßnahmen** sind beim Auftreten der folgenden Unerwünschten Ereignisse zu beachten: ATE, GIP, schwere Blutung, IRR, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis.

HCC-Patienten mit bekannter portaler Hypertonie oder einer Vorgeschichte von ösophagealen Varizenblutungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Ramucirumab gemäß dem medizinischen Standard auf Ösophagusvarizen gescreent und diese bei Vorliegen entsprechend behandelt werden.

Bei mit Ramucirumab behandelten HCC-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an hepatischer Enzephalopathie berichtet als bei Placebo-Patienten. Aus diesem Grund sind Patienten auf klinische Zeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie zu überwachen. Tritt bei Patienten eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.