

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: 01.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
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	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	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).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
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
GEJ	gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	Partielle Remission
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
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:	Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten 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:	Vergabe des ATC Codes wurde beantragt

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 zugelassene humane monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet.

Der VEGFR-2 ist nach aktueller Datenlage der primär für die mitogenen und angiogenen Effekte der Liganden VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D verantwortliche Rezeptor. 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. Eine Hochregulation des VEGFR und eine Erhöhung der zirkulierenden oder tumoralen VEGF-Spiegel sind mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert. Die Hochregulation von VEGF-A, VEGF-C oder VEGF-D geht beim resezierten Magenkarzinom mit einem erhöhten Rezidivrisiko und im metastasierten Stadium mit einer schlechteren Prognose bei kürzerem krankheitsfreien sowie Gesamtüberleben 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 nachfolgende intrazelluläre Signalkaskade einschließlich mitogenaktivierter Proteinkinasen, die ligandeninduzierte Proliferation und die Migration humaner Endothelzellen nicht aktiviert wird.

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
<p>Cyramza[®] 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.</p>	19. Dezember 2014	A
<p>Cyramza[®] 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).</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen</p> <p>Wirkmechanismus</p> <p>Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p>REGARD Studie</p> <p>Die REGARD Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS - Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen</p>	19. Dezember 2014	B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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 Cyramza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geografischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.</p> <p>Demografische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72% der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11% der Cyramza-Patienten und 6% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95% KI: 0,603 bis 0,998; p=0,0473). Dies entspricht einem um 22% verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR= 0,483, 95% KI = 0,376-0,620, p <0,0001). Dies entspricht einem um 52% reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.</p> <p>Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)</p> <p>Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von den pivotalen Studien ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.</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</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>ADA: Anti-Drug-Antikörper (anti-drug antibody), ALT: Aspartat-Aminotransferase, AST: Alanin-Aminotransferase, HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2, ULN: oberer Normalwert (upper limit of normal)</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 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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	nicht zutreffend*
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 * Ramucirumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).

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

Ramucirumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 11. Dezember 2013 stattgefunden (Vorgang: 2013-B-100). Dessen Niederschrift bestätigt die Sonderregelungen bei der Bewertung von Orphan Drugs und die Erfordernis, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Der Orphan Drug Status von Ramucirumab für die Therapie des Magenkarzinoms wurde am 11. November 2014 im Rahmen der Zulassung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt.

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 Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder 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 Gesamtüberleben 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 objektive Ansprechrates (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 im 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 Lebensqualität der Patienten.

In der RAINBOW Studie traten unerwünschte Ereignisse (AE) 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 AE unterschied sich nicht (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131], p=0,3612). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines AE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296], p=0,8101).

Die Raten an schwerwiegenden AE (47% vs. 42%) und AE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (82% vs. 63%) waren im Kombinationsarm erhöht. Einzelne AE von speziellem Interesse traten im Kombinationsarm gehäuft auf. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines AE 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 CTCAE-Grad ≥ 3 durch asymptotische Veränderungen von Laborparametern bedingt; für alle sonstigen, somit symptomatischen AE Grad ≥ 3 findet sich kein Unterschied (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], p=0,307). Insgesamt waren die aufgetretenen Nebenwirkungen - wie durch den Wirkungsmechanismus von Ramucirumab - erwartet, 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 best supportive care (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 ECOG-PS ≥ 2 nach Median 5,1 vs. 2,4 Monate, HR [95%-KI]: 0,586 [0,414;0,829], p=0,0024).

Unter der Monotherapie mit Ramucirumab traten AE auf, deren Raten sich kaum vom BSC-Arm unterschieden. Die HR für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEs (HR [95%-KI]: 0,793 [0,565;1,114]), eines AEs vom Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,791 [0,589;1,064]) oder eines Therapieabbruchs aufgrund eines AEs (HR [95%-KI]: 1,506 [0,689;3,291]) zeigten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines AEs von speziellem Interesse war nicht signifikant unterschiedlich. Unter Ramucirumab erlitten Patienten **weniger** schwerwiegende AEs über die Zeit als unter BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910], $p=0,0012$).

Zusammenfassung

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

Durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel wird eine numerisch noch darüberhinausgehende, 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 Magens oder GEJ und einem Tumorprogress nach / unter einer Vortherapie auf Basis der im Folgenden dargestellten RAINBOW und REGARD Studien zugelassen.

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 Gesamtüberleben 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 **beträchtlicher** Zusatznutzen 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. Der Vorteil bestätigt sich in allen Sensitivitätsanalysen; auch in jener Sensitivitätsanalyse, in welcher nur der Tod oder die symptomatische Verschlechterung der Patienten als Progressionskriterium betrachtet wurde. Aus diesen Gründen wird für die Verlängerung des PFS ebenfalls ein **beträchtlicher** Zusatznutzen beansprucht.

Da die Verminderung bzw. Verzögerung des Wiederauftretens der 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 **erheblicher** Zusatznutzen 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 **beträchtlicher** Zusatznutzen abgeleitet wird.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen längeren Zeitraum berichtet. Besonders für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird darum ein **geringer** Zusatznutzen (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 unerwünschten Ereignisse traten in ungefähr gleichem Ausmaß in beiden Armen auf. Bei der Auswertung der schwerwiegenden AE und der durch AE 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 geringerer Nutzen im Sinn eines Schadens mit dem Ausmaß beträchtlich aufgrund der Unterschiede bei den seltenen oder nicht patientenrelevanten AE vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder den AE von speziellem Interesse. Der Unterschied der CTCAE-Grad ≥ 3 wurde im Prüfarm im Wesentlichen durch asymptomatische Veränderungen von Laborparametern verursacht. Bei differenzierter Betrachtung der patientenrelevanten, symptomatischen AE vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein Hinweis auf einen größeren / geringeren Schaden. Die AE von speziellem Interesse waren in der Regel gering ausgeprägt und hatten darum einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ramucirumab-Dosierung. Es traten insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 (Tod) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm auf. Die Zahl der Therapieabbrüche war ebenso wenig gesteigert.

In der Gesamtschau der therapeutischen Effekte einer Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und Tumorprogress nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet.

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. Beide Therapiearme 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 signifikant und klinisch relevant mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate (5,2 Monate, vs. 3,8 HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998], p=0,0473) im Vergleich zu BSC 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 **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zuvor erläuterten Patientenrelevanz dieses Endpunkts wird ein **erheblicher** Zusatznutzen für den Endpunkt PFS beansprucht. Ebenfalls ein **erheblicher** Zusatznutzen 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 **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Verlängerung der Dauer des Krankheitskontrollen abgeleitet, da hierdurch die direkt patientenrelevante Verminderung bzw. Verzögerung des Wiederauftretens der tumorbedingten Symptomatik dargestellt wird.

Die QoL der Patienten war durch eine Ramucirumab-Monotherapie nicht beeinträchtigt. 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], $p = 0,0024$) ein wichtiges Ergebnis für die behandelten Patienten darstellt, weshalb ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für diesen Endpunkt durch Ramucirumab in der Gesamtpopulation besteht.

In Bezug auf die unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse fand sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AE (HR [95%-KI]: 0,793 [0,565;1,114]), eines AE vom Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,791 [0,589;1,064]), eines Therapieabbruchs aufgrund eines AE (HR [95%-KI]: 1,506 [0,689;3,291]) oder der Zeit bis zum Auftreten eines AE von besonderem Interesse. Zeitgewichtet ergab sich, dass Patienten unter Ramucirumab weniger wiederkehrende schwerwiegende AE 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 **geringer** Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau der therapeutischen Effekte einer Ramucirumab-Monotherapie wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder GEJ und Tumorprogress nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Kombinationschemotherapie ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen gelten auf Grund der Anerkennung von Ramucirumab als Orphan Drug per se als **belegt**. Zudem sind die beiden vorgelegten Zulassungsstudien RAINBOW und REGARD zwei in ihren Ergebnissen konsistente, methodisch hochwertige Phase-III-Studien.

Zusammenfassend wird durch eine Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie eine Möglichkeit eröffnet, durch welche das Gesamtüberleben 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 schon stark belastet und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Die in den Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren vorhersehbar und durch einen erfahrenen Therapeuten beherrschbar. Zudem war das Ausmaß der patientenrelevanten, symptomatischen unerwünschten Ereignisse kaum oder nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm gesteigert, so dass von einer verträglichen Therapie ausgegangen werden kann. Beide zugelassenen Therapieoptionen bieten demnach einen **beträchtlichen** Zusatznutzen 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- und 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prognose von im Median ca. 3-4 Monaten OS unter BSC auf. Unter einer in Deutschland hierfür nicht zugelassenen Chemotherapie, die mit ausgeprägten Toxizitäten verbunden ist, werden ca. 4-6 Monate OS in Phase-III-Studien erreicht.

Für Patienten mit einem Progress während oder nach einer Erstlinien-Therapie existieren keine weltweit akzeptierten Standards und für Deutschland kein 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	902-7.006 Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 7.006 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 ist z. Z. in beiden Anwendungsgebieten nicht abschätzbar.
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	902-7.006 Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 7.006 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	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	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 abschätzbar.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Magenkarzinom, Kombination mit Paclitaxel	Gesamtkosten: 39.471,68 € Ramucirumab 33.754,32 € Paclitaxel 5.717,36 €	Gesamtkosten: 35.603.455,36 € - 276.538.590,08 € Ramucirumab 30.446.396,64 € - 236.482.765,92 € Paclitaxel 5.157.058,72 € - 40.055.824,16 €
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	15.550,64 €	14.026.677,28 € - 108.947.783,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
14.026.677,28 € - 236.482.765,92 €
<p>Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 7.006 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 abschätzbar.</p> <p>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.</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 GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	Ramucirumab 33.754,32 € Paclitaxel 5.717,36 €	Ramucirumab 30.446.396,64 € - 236.482.765,92 € Paclitaxel 5.157.058,72 € - 40.055.824,16 €
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	15.550,64 €	14.026.677,28 € - 108.947.783,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
14.026.677,28 € - 236.482.765,92 €
<p>Die Anzahl der Patienten in der GKV von minimal 902 Patienten bis maximal 7.006 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 abschätzbar.</p> <p>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.</p>

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	Formal nicht zutreffend Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der Zulassungsstudie, Placebo+Paclitaxel aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	4.677,84 €	4.219.411,68 € - 32.772.947,04 €
B	Magenkarzinom, Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinations-therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Formal nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ramucirumab sind in der Fach- und Gebrauchsinformation 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 Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Nach einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 soll Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden.

Bezüglich der in der Kombinationstherapie erforderlichen Prämedikation für Paclitaxel wird auf die entsprechende Paclitaxel Fachinformation verwiesen.

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

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Hypertonie
- Proteinurie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nephrotisches Syndrom
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:

- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutungen: Blutungen Grad 3 oder 4
- Spontane Entwicklung von Fisteln

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

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- ATE
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutung
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Hypertonie
- Beeinträchtigte Wundheilung
- Leberinsuffizienz
- Fisteln
- Proteinurie
- Niereninsuffizienz
- Natriumkontrollierte Diät

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.

Entsprechend Annex II des EPAR besteht folgende Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- 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.