



## (20403) CYRAMZA, Eli Lilly (Suisse) SA

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

CYRAMZA wurde von Swissmedic per 29. Oktober 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Cyramza ist indiziert in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.  
Cyramza Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**RAINBOW-Studie, Wilke H et al. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1224-35**

**REGARD-Studie, Fuchs CS et al. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):31-9**

Da im Vergleich zum Gesuch um Neuaufnahme vom 25. Juni 2015 zu obgenannten Studien keine neuen Daten eingereicht wurden, wird auf die Mitteilung vom 25. September 2015 verwiesen.

##### Studie 1

**Registerstudie RAMoss, Di Bartolomeo et al. Targeted Oncology (2018) 13:227-234**

Multizentrische (25 italienische Zentren), retrospektive Beobachtungsstudie in 167 Patienten mit metastasiertem oder nicht-resezierbarem Adenokarzinom des Magens (70%) oder des gastroösophagealen Übergangs (25%), die während oder 4 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin progredient waren. Patienten, die während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Platin-/Fluoropyrimidin-haltigen Therapie progredient waren, wurden ebenfalls eingeschlossen. ECOG 0 (54%), 1 (40%) oder 2 (11%).

Patienten wurden dem Monotherapiearm zugeordnet, falls ein schlechter ECOG-Status oder vorherige Therapie mit Taxanen vorlag. Verabreicht wurde Ramucirumab (RAM) 8mg/kg an den Tagen 1, 15 plus Paclitaxel (PAC) 80mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage (n=150, 90%) vs. RAM 8mg/kg an den Tagen 1, 15 (n=17, 10%). Mediane Behandlungsdauer: 4 (RAM + PAC) bzw. 2.5 (RAM) Monate.

Als primärer Endpunkt wurde die Sicherheit definiert. Die häufigsten UAW Grad 3-4 waren Neutropenie (5.4%), Blutung (1.8%), Müdigkeit (0.6%) und Hypertension (0.6%). Unter RAM-Monotherapie wurden keine Grad >3 UAW beobachtet. Als sekundärer Endpunkt betrug die ORR 20.2% mit einem kompletten Ansprechen in 1.3% und einem partiellen Ansprechen in 18.9% der Patienten. Sämtliche Patienten, die eine Ansprechen erreichten, ausser 1 Patient, wurden mit der Kombination behandelt.

Nach einem medianen Follow-up von 11 Monaten betrug das mediane PFS und OS in der RAM+PAC-Gruppe 4.5 Monate (95% KI 4.1-4.8) resp. 8.3 Monate (95% KI 7.2-8.8) und in der RAM-Monotherapie Gruppe 2.7 Monate (95% KI 0.9-6.1) resp. 4.8 Monate (95% KI 2.8-12.3).

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



## Studie 2

### Registerstudie, Jung et al. *Gastric Cancer* (2018)

Diese Registerstudie wurde in koreanischen Spitälern durchgeführt und die Daten wurden somit anhand asiatischer Patienten erhoben. Diese Daten sind mit Vorsicht zu interpretieren, da Unterschiede bezüglich Magenkrebs Inzidenz, Histologie, Screening und Therapieansätze zwischen westlichen und östlichen Ländern besteht. Das BAG erachtet deshalb diese Studiendaten für die kaukasische Bevölkerung der Schweiz als wenig relevant und aussagekräftig.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Da im Vergleich zum Gesuch um Neuaufnahme vom 25. Juni 2015 zu obgenannten Zulassungsstudien REGARD und RAINBOW keine neuen Daten eingereicht wurden, wird auf die Mitteilung vom 25. September 2015 verwiesen.

### Medizinische Leitlinien

#### Advanced/metastatic Gastric Cancer: ESMO Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016

Second- and further-line treatment

- Second-line chemotherapy with a taxane (docetaxel, paclitaxel), or irinotecan, or ramucirumab as a single agent or in combination with paclitaxel is recommended for patients who are of PS 0–1 [I, A]
- Similar efficacy has been demonstrated for weekly paclitaxel and irinotecan [I, A]

#### Oesophageal Cancer: ESMO Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v50-v57

Management of advanced/metastatic disease

Patients with metastatic oesophageal cancer can be considered for different options of palliative treatment depending on the clinical situation. Single dose brachytherapy may be a preferred option even after external RT, since it provides better long-term relief of dysphagia with fewer complications than metal stent placement [I, B].

Chemotherapy is indicated for palliative treatment in selected patients, particularly for patients with AC who have a good PS [III, B].

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2018: Gastric Cancer:

##### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

<b>Second-Line or Subsequent Therapy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dependent on prior therapy and PS</li></ul>
<b>Preferred Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ramucirumab and paclitaxel (category 1)<sup>36</sup></li><li>• Docetaxel (category 1)<sup>25,26</sup></li><li>• Paclitaxel (category 1)<sup>27,28,37</sup></li><li>• Irinotecan (category 1)<sup>37,40</sup></li><li>• Fluorouracil<sup>c,e</sup> and irinotecan<sup>38,41,42</sup></li><li>• Pembrolizumab<ul style="list-style-type: none"><li>› For second-line or subsequent therapy for MSI-H or dMMR tumors<sup>43,44</sup></li></ul></li></ul>
<b>Other Recommended Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ramucirumab (category 1)<sup>45</sup></li><li>• Irinotecan and cisplatin<sup>16,46</sup></li><li>• Pembrolizumab<ul style="list-style-type: none"><li>› For third-line or subsequent therapy for PD-L1 positive adenocarcinoma<sup>f,47</sup></li></ul></li><li>• Docetaxel and irinotecan (category 2B)<sup>48</sup></li></ul>

# National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2018: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer

## PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

### Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

<b>Second-Line or Subsequent Therapy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dependent on prior therapy and PS</li></ul>
<b>Preferred Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ramucirumab and paclitaxel for adenocarcinoma (category 1 for EGJ adenocarcinoma; category 2A for esophageal adenocarcinoma)<sup>42</sup></li><li>• Docetaxel (category 1)<sup>31,32</sup></li><li>• Paclitaxel (category 1)<sup>33,34,43</sup></li><li>• Irinotecan (category 1)<sup>43-46</sup></li><li>• Fluorouracil<sup>a,e</sup> and irinotecan<sup>44,47,48</sup></li><li>• Pembrolizumab<ul style="list-style-type: none"><li>▶ For second-line or subsequent therapy for MSI-H or dMMR tumors<sup>49,50</sup></li></ul></li></ul>
<b>Other Recommended Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ramucirumab for adenocarcinoma (category 1 for EGJ adenocarcinoma; category 2A for esophageal adenocarcinoma)<sup>51</sup></li><li>• Irinotecan and cisplatin<sup>22,52</sup></li><li>• Pembrolizumab<ul style="list-style-type: none"><li>▶ For third-line or subsequent therapy for PD-L1 positive esophageal and EGJ adenocarcinoma<sup>f,53</sup></li></ul></li><li>• Docetaxel and irinotecan (category 2B)<sup>54</sup></li></ul>

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Docetaxel - COUGAR-02 – Ford et al 2014

In dieser Studie wurde Docetaxel (n=84) versus aktiver Symptomkontrolle (ASC, n=84) verglichen. Die eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 (28%), 1 (55%) und 2 (17%). Die Patienten hatten fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und Progress während oder innerhalb von 6 Monaten nach platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie. Nach einem medianen Follow-up von 12 Monaten wurde bzgl. dem OS folgende Resultate erzielt: 5.2 Monate (Docetaxel) versus 3.6 Monate ASC (HR 0.67; p=0.01).

Irinotecan – Thuss-Patience et al 2011

In dieser Studie wurde Irinotecan vs. Supportive Care untersucht. Die Patienten hatten metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, Progress während der Erstlinientherapie oder innerhalb eines Intervalls von 6 Monaten nach der Chemotherapie, ECOG Status 0-2. Das OS unter Irinotecan betrug 4.0 Mte vs. 2.4 Mte (HR 0.48, p=0.012).

Indirekte Vergleiche RAM resp. RAM+PAC vs. Chemotherapie

Der Review von Iacovelli et al (PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e108940) schloss Studien ein, die Chemotherapie (Irinotecan, Docetaxel) und Ramucirumab in der Zweitlinienbehandlung des Magenkrebs vs. Best Supportive Care oder Placebo untersuchten. Das Sterberisiko wurde unter Chemotherapie um 27% (HR 0.73) und unter Ramucirumab um 22% (HR 0.78) reduziert.

Eine Meta-Analyse (Zhu et al. Gastric Cancer. 2017 Jul;20(4):646-654) kam zum Schluss, dass mit der Kombination RAM+PAC mit einer Wahrscheinlichkeit von 89% der beste OS-Benefit erzielt werden kann. Im Vergleich dazu berechneten sich für die weiteren Zweitlinientherapien folgende Wahrscheinlichkeiten: Docetaxel (1%), Irinotecan (0.9%), Paclitaxel (0.5%), Ramucirumab (0.3%). RAM+PAC war der Monotherapie Ramucirumab (OS HR 0.51), Paclitaxel (OS HR 0.81), Docetaxel (OS HR 0.56) und Irinotecan (OS HR 0.71) überlegen. Bezüglich OS waren Ramucirumab, Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan vergleichbar und alle waren Best Supportive Care überlegen.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Für die Neubeurteilung des Gesuchs wurden keine aktualisierten Wirksamkeitsdaten bezüglich OS und PFS aus REGARD und RAINBOW eingereicht. Stattdessen reichte die Zulassungsinhaberin Daten aus einer Registerstudie (RAMoss) und Subgruppenanalysen ein. Diese erachtet das BAG allerdings von niedriger Evidenz. Auch die Daten des Krankversicherers und der Marktforschung liefern keine Wirksamkeitsdaten – sie bestätigen einzig, dass die Kombinationstherapie als Hauptindikation erachtet werden kann, und dass die jeweiligen Therapiedauern mit denjenigen aus den Zulassungsstudien vergleichbar sind.

Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von CYRAMZA ist im Vergleich zur Erstaufnahme unverändert geblieben.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

CYRAMZA wird als intravenöse Infusion über ca. 60 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 8mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen für beide Therapieschemata (Kombinations- und Monotherapie). Bei der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 80mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion empfohlen.

#### Beurteilung ausländischer Institute

**NICE:** Ramucirumab alone or with paclitaxel is not recommended within its marketing authorisation for advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy.

**G-BA:** Ausmaß des Zusatznutzens:

- a) In Kombination mit Paclitaxel gegenüber Therapie nach Massgabe des Arztes: gering  
Der G-BA bewertet allerdings angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadium und einer insgesamt schlechten Prognose die unter RAM+PAC erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als klinisch relevant und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung. Bei gleichzeitig stabiler gesundheitsbezogener Lebensqualität und unter Berücksichtigung des Nachteils bei den Nebenwirkungen.
- b) In der Monotherapie gegenüber Best Supportive Care: nicht belegt  
Die Studie ist nicht dazu ausgelegt den Zusatznutzen einer Monotherapie mit RAM in der laut Anwendungsgebiet zugelassenen Patientenpopulation abzubilden.

**EUnetHTA:** (Für Ramucirumab-Monotherapie liegt keine Beurteilung vor)

The overall survival benefit for combination ramucirumab and paclitaxel is considered clinically relevant in this population of patients with a poor prognosis. Results in secondary endpoints such as progression-free survival and objective response rate supported the observed improvement in overall survival. Quality of life was maintained for a longer duration in the ramucirumab plus paclitaxel arm with more patients reported stable or improved quality of life.

Direct comparison of ramucirumab plus paclitaxel compared with placebo plus paclitaxel indicated that nearly all patients can expect to experience adverse events of treatment, but the differences between the treatments were not statistically significant. Similarly, we did not find differences in withdrawal due to adverse events, frequency of serious adverse events or adverse event leading to death. Differences in quality of life between the treatment groups were small and may indicate that ramucirumab plus paclitaxel does not impose an extra burden on the patients compared with paclitaxel treatment.

#### HAS:

Service Médical Rendu (SMR)

Modéré	Le service médical rendu par CYRAMZA est modéré en association avec le paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2.
Insuffisant	Le service médical rendu par CYRAMZA est insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié.

## Amélioration du service médical rendu (ASMR)

V (absence)

Compte tenu de la faiblesse du bénéfice clinique démontré en association au paclitaxel, la Commission considère que les spécialités CYRAMZA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge (cf paragraphe 06) des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

### Medizinischer Bedarf

Das 5-Jahresüberleben des metastasierten Magenkarzinoms liegt bei 29.9% und für das Magenkarzinom mit Fernmetastasen bei 4.2%. Da die Krankheit asymptomatisch verläuft, wird die Mehrheit der Patienten (2/3) erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom mit Progress nach oder während einer Erstlinientherapie befinden sich die Patienten in einer palliativen Behandlungssituation.

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Mit diesen Therapien wird ein OS von 4 bis 5.2 Monate erreicht (Irinotecan vs. BSC 4 vs. 2.4 Monate; Docetaxel vs. ASC 5.2 vs. 3.6 Monate). Irinotecan und Paclitaxel sind in der Schweiz nicht für die Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen. Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ist als Erstlinientherapie zur Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Massgabe des Arztes.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angemeldeten Dosisstärken und Packungsgrössen werden als zweckmässig erachtet.

Aufgrund der schlechten Prognose in der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom und da bisher in der SL kein Arzneimittel spezifisch für die Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms zugelassen ist, besteht ein Medical Need in dieser Indikation.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„In Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ECOG-Status 0 oder 1 mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.  
Als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ECOG-Status 0 oder 1 mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.  
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“*
- ohne Auflagen,
- Der TQV wird mit Taxol durchgeführt. Für die Berechnung der Kosten wurde der Taxol Preis vor Patentablauf verwendet. Für die Berechnung der Kosten der Kombinationstherapie Cyramza plus Paclitaxel wurde für Paclitaxel der Mittelwert sämtlicher gelisteter Paclitaxel Generikapreise verwendet. Ausgehend von einem Körpergewicht von 72kg und einer Körperoberfläche von 1.73m<sup>2</sup> berechnen sich folgende TQV-Niveaus für CYRAMZA 100mg/10ml:

Hauptindikation Kombinationstherapie

	Dosisregime	FAP	Monatskosten (28d)	Monatskosten (28d) plus IZ 10%
<b>CYRAMZA + Paclitaxel</b>				
Cyramza 100mg/10ml	8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	561.78	6'471.71	6'471.71
Paclitaxel 30mg/5ml (Durchschnitt Generika)	80 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	22.45	310.71	310.71
<b>Total</b>			<b>6'782.41</b>	<b>6'782.41</b>
<b>TAXOL (Paclitaxel) 30mg/5ml Amp</b> Preisniveau vor Patentablauf	80 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	237.55	3'287.69	3'616.46
<b>TQV-Niveau</b>				<b>3'616.46</b>
<b>TQV-Niveau abzüglich Monatskosten Paclitaxel</b>				<b>3'305.75</b>
<b>TQV-Niveau Cyramza 100mg/10ml</b>				<b>286.96</b>
<b>TQV-Niveau Cyramza 500mg/50ml</b>				<b>1'434.79</b>

Nebenindikation Monotherapie

	Dosisregime	FAP	Monatskosten (28d)
<b>CYRAMZA</b>			
Cyramza 100mg/10ml	8 mg/kg alle 2 Wochen	561.78	6'471.71
<b>Total</b>			<b>6'471.71</b>
<b>TAXOL (Paclitaxel) 30mg/5ml Amp</b> Preisniveau vor Patentablauf	80 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	237.55	3'287.69
<b>TQV-Niveau</b>			<b>3'287.69</b>
<b>TQV-Niveau Cyramza 100mg/10ml</b>			<b>285.39</b>
<b>TQV-Niveau Cyramza 500mg/50ml</b>			<b>1'426.95</b>

Die TQV-Niveaus in derselben Indikation für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und die Monotherapie werden wie folgt gewichtet: Kombinationstherapie/Monotherapie 80/20.

Auf eine Rückvergütung in der Nebenindikation wird verzichtet, da es sich um die gleiche Swissmedic-Indikation handelt.

Es resultiert ein TQV-Niveau für CYRAMZA 100mg/10ml von Fr. 286.64.

- mit einem Innovationszuschlag von 10 Prozent auf die Kombinationstherapie mit Paclitaxel,
- ohne Innovationszuschlag auf die Monotherapie,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin am 13. Mai 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.15 /Euro; Fr. 1.31 /GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
100mg/10ml	Fr. 542.83
500mg/50ml	Fr. 2'700.83

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet

- zu Preisen von:

	FAP	PP
100mg/10ml	Fr. 414.74	Fr. 492.50
500mg/50ml	Fr. 2'067.03	Fr. 2'328.50