



(20403) CYRAMZA, Eli Lilly (Suisse) SA

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2016

1 Zulassung Swissmedic

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

Magenkarzinom

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:

Bei Ramucirumab handelt es sich um einen humanen, monoklonalen IgG1 Antikörper, welcher spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet. In den Studien RAINBOW und REGARD wurde CYRAMZA als Zweitlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel (RAINBOW) bzw. als Monotherapie (REGARD) untersucht. (Abkürzungen: RAM = Ramucirumab, PAC = Paclitaxel, P = Placebo, BSC = best supportive care = Best mögliche unterstützende Behandlungsmassnahmen)

Studie 1

Bei der RAINBOW-Studie von Wilke H et al. (Lancet Oncol. 2014 Oct; 15(11):1224-35) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie. 665 Patienten wurden 1:1 randomisiert zu Ramucirumab plus Paclitaxel (RAM+PAC) oder Paclitaxel plus Placebo (PAC+P).

Im primären Endpunkt resultierte ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 9.6 Monaten (RAM+PAC) versus 7.4 Monaten (PAC+P). Die Verlängerung des OS um 2.2 Monate war statistisch signifikant. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war unter RAM+PAC mit 4.4 Monaten versus 2.9 Monaten (PAC+P) signifikant verlängert (um 1.5 Monate). In beiden Armen wurde bei weniger als einem Prozent der Patienten ein komplettes Ansprechen erreicht. Im RAM+PAC-Arm wurde in 27% versus 16% (PAC+P) ein partielles Ansprechen erreicht.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens und des EQ-5D Index Scores bestimmt. Die Baseline- und End-of-Treatment-Resultate waren in beiden Gruppen vergleichbar. Nausea und Erbrechen sowie die Zeit bis zur Verschlechterung des emotionalen Gemütszustandes waren im RAM+PAC-Arm etwas vorteilhafter. Die Diarrhoe-Symptom-Skala zeigte jedoch Vorteile im PAC+P-Arm. In den weiteren Symptomen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

Studie 2

Bei der REGARD-Studie von Fuchs CS et al. (Lancet. 2014 Jan; 4;383(9911):31-9) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie. 355 Patienten wurden 2:1 zu RAM (8mg/kg) (+BSC) oder Placebo (+BSC) randomisiert.

Im primären Endpunkt wurde das OS untersucht. In der mit RAM behandelten Gruppe wurde ein medianes OS von 5.2 Monaten versus 3.8 Monaten (nur BSC) erreicht (HR 0.776; 95%CI 0.603-0.998; p=0.047).

Unter RAM wurde ein PFS von 2.1 Monaten versus 1.3 Monaten (nur BSC) erreicht (HR 0.483; 95% CI 0.376-0.620; p<0.0001). Ein komplettes Ansprechen wurde in < 1% (RAM) versus 0% (BSC) erreicht. Eine stabile Erkrankung erreichten unter RAM 45% der Patienten versus 21% unter BSC.

In den ersten 6 Wochen der Behandlung zeigte sich in der RAM-Gruppe ein höherer Prozentsatz an Patienten mit stabiler oder verbesserter Lebensqualität als in der BSC-Gruppe (p=0.23).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Status zu einem Score von 2 oder schlechter war in der RAM-Gruppe verlängert (5.1 versus 2.4 Monate).

Zusammenfassung der Wirksamkeit und Beurteilung durch das BAG

CYRAMZA wurde in 2 Phase III Studien untersucht. In den beiden Studien RAINBOW (Kombinationstherapie mit Paclitaxel) und REGARD (Monotherapie+BSC) konnte jeweils ein kleiner, jedoch statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo plus Paclitaxel bzw. Placebo+BSC nachgewiesen werden (RAINBOW: +2,2 Monate; REGARD: +1,4 Monate).

CYRAMZA verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant im Median um 1.5 Monate (RAINBOW) bzw. um 0.8 Monate (REGARD).

Dem kleinen Überlebensbenefit steht eine nur in einzelnen Punkten gezeigte, statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität gegenüber.

Um den erreichten Überlebensvorteil in den Kontext mit bisher für die Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms angewendeten Therapien zu setzen, hat das BAG zwei Publikationen in seine Beurteilung mit einbezogen:

In der im Januar 2014 im Lancet publizierten COUGAR-02-Studie von Ford H et al. (Lancet Oncol 2014; 15:78-86) wurde Docetaxel versus aktiver Symptomkontrolle (ASC) verglichen. Es wurden bzgl. dem OS folgende Resultate erzielt: 5.2 Monate (Docetaxel) versus 3.6 Monate (ASC). Der Unterschied war statistisch signifikant (HR 0.67; 95% CI 0.49-0.92; p=0.01). Die eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0-2 mit Progress während der Erstlinientherapie oder innerhalb eines Intervalls von 6 Monaten nach der Chemotherapie, welche platin- und fluoropyrimidinbasiert war. Der Review von Mahipal A et al. (J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:1281-1292) zeigt auf, dass mit bisher in der Schweiz für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (off-label) angewendeten Wirkstoffen (Paclitaxel, Irinotecan und Docetaxel) ein Overall Survival (OS) in der Größenordnung von 5 bis 10 Monaten (Mono- oder Kombinationstherapie) erreicht werden kann.

Im indirekten Vergleich mit bisher in der Zweitlinie angewendeten Chemotherapeutika zeigt CYRAMZA nicht durchwegs ein längeres Überleben. In den für den Review berücksichtigten Studien wurden jedoch weniger Patienten eingeschlossen (allerdings teilweise mit schlechterem Allgemeinzustand), die Studien waren unverblindet und viele der Studien waren auf asiatische Patienten beschränkt.

Aufgrund der Verlängerung des OS um 31% im direkten Vergleich der Kombinationstherapie versus Paclitaxel wird das Kriterium der Wirksamkeit für die Kombinationstherapie befristet als erfüllt erachtet. Das Kriterium der Wirksamkeit wird für die Monotherapie aufgrund der geringen Toxizität zur Erhaltung einer stabilen Erkrankung ebenfalls befristet als erfüllt erachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Gemäss Fachinformation gab es unter der Kombinations- oder Monotherapie folgende klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse (inkl. \geq Grad 3): Gastrointestinale Perforationen, arterielle thromboembolische Ereignisse, schwere Blutungen, Hypertonie, infusionsbedingte Reaktionen und Proteinurie. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Fatigue/Asthenie, Neutropenie, Leukopenie, Diarrhoe, Epistaxis und Hypertonie.

Nebenwirkungen die in der RAINBOW-Studie (RAM+PAC vs. PAC+Placebo) in über 20% der Patienten auftraten:

Neutropenie (54.4 vs. 31.0%), Leukopenie (33.9 vs. 21.0%), Hypertonie (25.1 vs. 5.8%), Epistaxis (30.6 vs. 7%), Diarrhoe (32.4 vs. 23.1%), Fatigue/Asthenie (56.9 vs. 43.8%), periphere Ödeme (25.1 vs. 13.7%)

Nebenwirkungen die in der REGARD-Studie (RAM+BSC vs. Placebo+BSC) in über 20% der Patienten auftraten:

Fatigue, Abdominale Schmerzen, verminderter Appetit, Erbrechen (alle vergleichbar von der Häufigkeit her mit Placebo), Hypertonie trat bei 16 vs. 8% der Patienten auf

5 Todesfälle (2%) unter RAM und 2 (2%) in der Placebogruppe wurden als arzneimittelbezogen eingestuft. In der RAINBOW-Studie verstarben in beiden Armen ebenfalls 2% der Patienten aufgrund der Studienmedikation.

Als wesentliche Toxizitäten zeigten sich unter Ramucirumab eine Exazerbation der Hypertonie, Proteinurie und vaskuläre Komplikationen. Bei der Kombinationstherapie treten sowohl Taxan-bedingte Nebenwirkungen wie auch Ramucirumab-bedingte Nebenwirkungen auf.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

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/m² als intravenöse Infusion empfohlen.

Das mediane Gewicht der Patienten in den Zulassungsstudien betrug gemäss Zulassungsinhaber 66.7kg (Kombinationstherapie) und 69.1kg (Monotherapie), was einer durchschnittlichen Dosierung von 534mg bzw. 552mg pro Anwendung entspricht.

CYRAMZA wird in den zwei Dosisstärken 100mg und 500mg angeboten. Die Mehrheit der Patientengruppe kann somit mit je einer Durchstechflasche 500mg und einer Durchstechflasche 100mg CYRAMZA pro Anwendung therapiert werden.

Medizinischer Bedarf

Gemäss ZI liegt das 5-Jahresüberleben über alle Stadien des Magenkarzinoms bei 32% und beim fortgeschrittenen Stadium noch bei 4.2%. In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom mit Progress nach oder während einer Erstlinientherapie befinden sich die Patienten in einer palliativen Behandlungssituation. Spezifisch für die Zweitlinientherapie gibt es keine zugelassene Therapie.

Aktuell werden die betroffenen Patienten durch off-Label eingesetzte Zytostatika behandelt mit denen ein OS in der Grössenordnung der unter Wirksamkeit erwähnten 5-10 Monate (Vgl. Mahipal A et al.) erreicht werden kann. Gemäss den aktuellen NCCN-Guidelines haben in der Zweitlinientherapie folgende Regimes eine Kategorie 1-Empfehlung: RAM + PAC, Docetaxel, PAC, Irinotecan, RAM

Beurteilung der Zweckmässigkeit durch das BAG

Für die Kombinationstherapie resultiert ein längeres Überleben bei etwas erhöhter Toxizität. Es treten sowohl Taxan-bedingte Nebenwirkungen wie auch Ramucirumab-bedingte Nebenwirkungen auf. Dies

hatte jedoch nicht eine höhere Anzahl von behandlungsbedingter Todesfällen oder Behandlungsabbrüchen zur Folge. In der Monotherapie-Studie war die Frequenz der Nebenwirkungen bei einem Grossteil der Symptome vergleichbar mit dem Placebo-Arm.

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.

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird befristet als erfüllt erachtet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

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.“
- Aufgrund des Kosten-Nutzen-Vergleiches mit dem Studienkomparator TAXOL (Paclitaxel) auf der Grundlage der Monatstherapiekosten und unter Berücksichtigung des Preisniveaus von 2005.
- Mit Innovationszuschlag in der Höhe von 10% (Monotherapie) bzw. 20% (Kombinationstherapie)
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|-------------------|-------------------------|---------------------|
| 1 Durchstf 100 mg | Fr. 561.78 | Fr. 661.30 |
| 1 Durchstf 500 mg | Fr. 2808.90 | Fr. 3125.10 |

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Februar 2019