



(20403) CYRAMZA, Eli Lilly (Suisse) SA

Befristete Erweiterung der Limitierung von CYRAMZA per 1. Oktober 2019

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.

Kolorektales Karzinom (mKRK)

Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) mit Progress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – RAISE - Tabernero J. et al. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):499-508.

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Patienten n=1`072. Einschlusskriterien: metastasiertes (Stadium IV) Kolorektalkarzinom mit Ausschluss vom Primärtumoren im Appendix; Krankheitsprogression während oder innerhalb 6 Monaten nach Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin; ECOG Score von 0 oder 1. Stratifiziert wurde nach KRAS Status (mutant vs. wild-type), geografischem Ort und Zeit bis zur Progression nach Start der first-line Behandlung. Als Komparator wurde Placebo plus FOLFIRI gewählt.

Bei Patienten, die Cyramza plus FOLFIRI erhalten hatten, konnte das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI verbessert werden: 13.3 Monate unter Cyramza vs. 11.7 Monate unter Placebo. Die Verlängerung des medianen OS betrug 1.6 Monate zugunsten des Behandlungsarms mit Cyramza (HR 0.844, 95% KI 0.730-0.976; p=0.0219). Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) war unter Cyramza ebenfalls statistisch signifikant verbessert mit einer Verlängerung des mPFS von 1.2 Monaten (5.7 Monate unter Cyramza vs. 4.5 Monate unter Placebo; HR 0.793, 95% KI 0.697-0.903; p=0.0005). Vorab definierte Subgruppen-Analysen zu PFS und OS zeigten einen Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Cyramza. Die einzige Subgruppe, welchen keinen OS-Benefit aufwies, waren Patienten mit einem Progress <3 Monate ab dem Start der first-line Therapie mit Bevacizumab. Die Gesamtansprechraten (ORR) wie auch die Krankheitskontrollraten waren vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen. Patienten unter Cyramza hatten eine vorübergehende Verschlechterung der Lebensqualität (gemessen mittels EORTC-QLQ-C30). Komplette Daten zur Lebensqualität werden separat publiziert werden.

Bundesamt für Gesundheit BAG

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

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



Sicherheit/ Verträglichkeit

11% der Patienten unter Cyramza und 4% unter Placebo mussten die Studie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) abbrechen. Dosismodifizierungen mittels Reduktion, Verschiebung oder Aussetzen mussten häufiger unter Cyramza vorgenommen werden (83% vs. 75%). Die Inzidenz von Dosisreduktion resp. Aussetzen der Dosis war in beiden Armen vergleichbar (8% Cyramza vs. 4% Vergleichsarm resp. 8% Cyramza vs. 6% Vergleichsarm). In der Interventionsgruppe führten am häufigsten Proteinurie zum Abbruch von Cyramza und Neutropenie, Thrombozytopenie, Durchfall und Stomatitis zum Abbruch einer oder mehrerer der FOLFIRI-Komponenten. Insgesamt brachen 4% Cyramza und 27% mindestens eine der FOLFIRI-Komponenten ab. In der Kontrollgruppe brachen 1% Placebo und 13% mindestens eine der FOLFIRI-Komponenten ab. Die Inzidenz von Grad 3/ 4 UAWs betrug 79% Cyramza vs. 62% Placebo. Unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 , die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (38% Cyramza vs. 23% Vergleichsarm), Hypertonie (11% Cyramza vs. 3% Vergleichsarm), Durchfall (11% Cyramza vs. 10% Vergleichsarm) und Müdigkeit (12% Cyramza vs. 8% Vergleichsarm). Gastrointestinale Perforation, als klinisch relevante Nebenwirkung, trat unter Cyramza in 1.7% der Patienten auf vs. 0.6% unter Placebo. Das Sicherheitsprofil entspricht demjenigen anderer angiogenetisch wirksamen Substanzen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Zweitlinientherapie des mKRK setzt sich aus zwei Gruppen zusammen: EGFR-Inhibitoren (Erbix und Vectibix) und VEGF-Inhibitoren (Avastin und Zaltrap).

Avastin:

Indikation: Zweitlinientherapie in Kombination mit einem Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltigen Chemotherapieschema mit vorheriger Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Chemotherapie mit oder ohne Avastin.

Studie E3200 (Erstlinientherapie Chemotherapie ohne Avastin): FOLFOX4 + Avastin vs. FOLFOX4
OS 13.0 Mte vs. 10.8 (HR 0.75; $p=0.001$)

PFS 7.5 Mte vs. 4.5 Mte (HR 0.61; $p<0.0001$)

Studie ML18147 (Erstlinientherapie Chemotherapie plus Avastin): Chemotherapie (Fluoropyrimidin/Irinotecan od. Fluoropyrimidin/Oxaliplatin + Avastin vs. Chemotherapie

OS 11.2 Mte vs. 9.8 Mte (HR 0.81; $p=0.006$)

PFS 5.7 Mte vs. 4.1 Mte (HR 0.68; $p<0.0001$)

Zaltrap:

Indikation: In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), die unter oder nach einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie eine Resistenz oder einen Progress aufweisen.

VELOUR Studie:

FOLFIRI + Zaltrap vs. FOLFIRI

OS 13.5 Mte vs. 12.1 Mte (HR 0.82; $p=0.003$)

PFS 6.9 Mte vs. 4.7 Mte (HR 0.76; $p<0.0001$)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Cyramza verbessert das OS und PFS signifikant. Die Wirksamkeit bezüglich OS und PFS ist vergleichbar mit anderen, bisher vergüteten Arzneimitteln.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Durchstechflasche mit 10ml, Inhalt 100mg Ramucirumab; Durchstechflasche mit 50ml, Inhalt 500mg Ramucirumab. Dosierung für eine Behandlung beträgt 8mg/ kg Körpergewicht jede zweite Woche.

Beurteilung ausländischer Institute

Die französische HAS beurteilt den Effekt auf das OS und PFS von Cyramza als moderat und hebt hervor, dass keine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden konnte. Der G-BA kommt zum Schluss, dass gegenüber dem Vergleichsarm FOLFIRI + Placebo kein Zusatznutzen belegt ist. Von NICE liegt zurzeit keine Beurteilung vor. UpToDate gibt die Empfehlung ab, dass aufgrund des moderaten OS- und PFS-Benefit und der vergleichbaren Daten bezüglich 2nd-line Avastin im gleichen Setting

Cyramza nicht das Präparat der ersten Wahl ist, falls nach einem Progress unter first-line Therapie die Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor fortgeführt werden soll.

Medizinischer Bedarf

Zur Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms stehen in der Zweitlinientherapie mehrere Präparate zur Verfügung: EGFR (epidermal growth factor receptor)-Inhibitoren (nur für Patienten mit EGFR exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom) und VEGF-Inhibitoren. Therapiealternativen sind erwünscht. Welchen Platz in der Therapie Cyramza einnehmen wird, gilt es noch aufzuzeigen.

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.

Befristete Limitierung bis zum 30. September 2021:

In Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) mit Progress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Eli Lilly (Suisse) SA vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für auf jede bezogene Packung CYRAMZA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird CYRAMZA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Magenkarzinom (Hauptindikation: Kombinationstherapie CYRAMZA plus Paclitaxel, Nebenindikation: Monotherapie CYRAMZA) für CYRAMZA 100mg/10ml,
 - 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 1.73m² berechnen sich folgende TQV-Niveaus für CYRAMZA 100mg/10ml:

Hauptindikation Kombinationstherapie

	Dosisregime	FAP	Monatskosten (28d)	Monatskosten (28d) plus IZ 10%
CYRAMZA + Paclitaxel				

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 ² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	22.45	310.71	310.71
Total			6'782.41	6'782.41
TAXOL (Paclitaxel) 30mg/5ml Amp Preisniveau vor Patentablauf	80 mg/m ² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	237.55	3'287.69	3'616.46
TQV-Niveau				3'616.46
TQV-Niveau abzüglich Monatskosten Paclitaxel				3'305.75
TQV-Niveau Cyramza 100mg/10ml				286.96
TQV-Niveau Cyramza 500mg/50ml				1'434.79

Nebenindikation Monotherapie

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

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 (Monotherapie) 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 und ohne Innovationszuschlag auf die Monotherapie des Magenkarzinoms,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 15. August 2019 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
100mg/10ml	Fr. 532.60
500mg/50ml	Fr. 2'650.83

- APV und TQV der Hauptindikation werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
100mg/10ml	Fr. 409.62	Fr. 486.65
500mg/50ml	Fr. 2'042.03	Fr. 2'301.10

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. September 2021.