

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyamza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Ramucirumab.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Ramucirumab.

Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält etwa 17 mg Natrium.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält etwa 85 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Cyamza ist eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cyamza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyamza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

Cyamza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Cyamza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ)

Cyamza in Kombination mit Paclitaxel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 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. Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Infusion erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Gabe erfüllt sein müssen

	Kriterium
Neutrophile	Tag 1: ≥ 1,5 × 10 ⁹ /L Tag 8 und 15: ≥ 1,0 × 10 ⁹ /L
Thrombozyten	Tag 1: ≥ 100 × 10 ⁹ /L Tag 8 und 15: ≥ 75 × 10 ⁹ /L
Bilirubin	≤ 1,5-facher oberer Normalwert (ULN)
Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)	Ohne Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 3-facher ULN Mit Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 5-facher ULN

Cyamza als Monotherapie

Die empfohlene Dosis Ramucirumab als Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

Kolorektalkarzinom

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen als intravenöse Infusion vor der Gabe von FOLFIRI. Vor Beginn der Chemotherapie sollte das vollständige Blutbild des jeweiligen Patienten vorliegen. Die Kriterien, die vor jeder FOLFIRI-Gabe erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Kriterien, die vor jeder FOLFIRI-Gabe erfüllt sein müssen

	Kriterium
Neutrophile	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Thrombozyten	≥ 100 × 10 ⁹ /l

	Kriterium
Chemotherapiebedingte gastrointestinale Toxizität	≤ Grad 1 (gemäß den Kriterien <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE])

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, vor der Docetaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Für ostasiatische Patienten sollte eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Erwägung gezogen werden. Beachten Sie die Fachinformation von Docetaxel bezüglich spezifischer Dosierungsanweisungen.

Dauer der Therapie

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

Prämedikation

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

Bitte beachten Sie die jeweiligen Fachinformationen von Paclitaxel, der Komponenten von FOLFIRI oder von Docetaxel bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen.

Dosisanpassungen für Ramucirumab

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Ramucirumab-Infusionsrate muss für die Dauer der Infusion und alle weiteren Infusionen um 50 % reduziert werden, wenn bei einem Patienten eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt. Ramucirumab muss sofort und endgültig abgesetzt werden, wenn eine Grad 3 oder 4 infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie

Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist. Im Fall einer schweren Hypertonie muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mit entsprechender Therapie wieder unter Kontrolle ist. Falls es sich um eine medizinisch signifikante Hypertonie handelt, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Proteinurie

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urineststreifen $\geq 2+$ für Proteine anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (siehe Tabelle 3) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24h ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei > 3 g/24h liegt, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).
Gastrointestinale Perforationen (siehe Abschnitt 4.4).
Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE Grad 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.4).
Spontane Entwicklung von Fisteln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen für Paclitaxel

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei einer hämatologischen Toxizität Grad 4 gemäß NCI CTCAE oder einer nicht-hämatologischen Paclitaxel-bedingten Toxizität Grad 3 wird empfohlen, die Paclitaxel-Dosis für alle folgenden Zyklen um 10 mg/m^2 zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 10 mg/m^2 wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten.

Dosisanpassungen für FOLFIRI

Dosisreduktionen für einzelne Komponenten von FOLFIRI können für spezifische Toxizitäten vorgenommen werden. Die Dosisänderungen sollen für jede Komponente von FOLFIRI separat bestimmt werden und sind in Tabelle 4 aufgeführt. Tabelle 5 auf Seite 3 enthält Details zu Dosisverschie-

Tabelle 3: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie

Initiale Ramucirumab-Dosis:	Erste Dosisreduktion auf:	Zweite Dosisreduktion auf:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

bungen oder Dosisreduktionen der einzelnen Komponenten von FOLFIRI für den nachfolgenden Zyklus bezogen auf den höchsten Grad der spezifischen unerwünschten Ereignisse.

Dosisanpassungen für Docetaxel

Docetaxel-Dosisreduktionen können je nach Grad der beim Patienten aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei Patienten, die entweder eine febrile Neutropenie, Neutrophile von < 500 Zellen/ mm^3 für mehr als 1 Woche, schwere oder kumulative Hautreaktionen oder eine Docetaxel-bedingte nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Toxizitäten zurückgebildet haben. Es wird empfohlen, die Docetaxel-Dosis um 10 mg/m^2 zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 15 mg/m^2 wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten. In einem solchen Fall sollte bei ostasiatischen Patienten, die eine Startdosis von 60 mg/m^2 erhalten hatten, die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen werden (siehe unter „Dosierung“).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den pivotalen Studien gab es limitierte Hinweise darauf, dass Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien mit Ramucirumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass für Patienten

mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen in den Indikationen fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, Adenokarzinom des Kolons oder Rektums und Lungenkarzinom.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4), und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle thromboembolische Ereignisse
Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Myokardinfarkt, Herz-

Tabelle 4: FOLFIRI Dosisreduktionen

FOLFIRI-Komponente ^a	Dosisstufe			
	Initiale Dosis	-1	-2	-3
Irinotecan	180 mg/m^2	150 mg/m^2	120 mg/m^2	100 mg/m^2
5-FU Bolus	400 mg/m^2	200 mg/m^2	0 mg/m^2	0 mg/m^2
5-FU Infusion	2.400 mg/m^2 über 46–48 Std.	2.000 mg/m^2 über 46–48 Std.	1.600 mg/m^2 über 46–48 Std.	1.200 mg/m^2 über 46–48 Std.

^a 5-FU = 5-Fluorouracil.

Tabelle 5: Dosismodifikationen von FOLFIRI-Komponenten bezüglich des spezifischen unerwünschten Ereignisses (UE)

UE	NCI CTCAE Grad	Dosismodifikation an Tag 1 des Zyklus nach dem unerwünschten Ereignis	
Diarrhoe	2	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosisstufe für 5-FU um 1 zu reduzieren. Wenn wiederholt Grad 2 Diarrhoe auftritt, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 1 Stufe zu reduzieren.	
	3	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 1 Stufe zu reduzieren.	
	4	Wenn die Diarrhoe sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU und Irinotecan um 2 Stufen zu reduzieren. Falls die Grad 4 Diarrhoe sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessert, muss die Behandlung mit 5-FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 pausiert werden.	
Neutropenie oder Thrombozytopenie		Hämatologische Kriterien aus Tabelle 2 sind erreicht	Hämatologische Kriterien aus Tabelle 2 sind nicht erreicht
	2	Keine Dosisänderung.	5-FU und Irinotecan um 1 Dosisstufe reduzieren
	3	5-FU und Irinotecan um 1 Dosisstufe reduzieren.	Verschiebung von 5-FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 , anschließend ist die Dosis von 5-FU und von Irinotecan um je 1 Dosisstufe zu reduzieren.
	4	5-FU und Irinotecan um 2 Dosisstufen reduzieren.	Verschiebung von 5-FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 , anschließend ist die Dosis von 5-FU und Irinotecan um je 2 Dosisstufen zu reduzieren.
Stomatitis/Mukositis	2	Sobald die Stomatitis/Mukositis sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU um 1 Stufe zu reduzieren. Wenn die Grad 2 Stomatitis wiederholt auftritt, ist die Dosis für 5-FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
	3	Sobald die Stomatitis/Mukositis sich auf Grad ≤ 1 verbessert, ist die Dosis für 5-FU um 1 Stufe zu reduzieren. Wenn die Grad 3 Stomatitis/Mukositis sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessert, ist 5-FU für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 zu pausieren. Anschließend ist die Dosis von 5-FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
	4	Unterbrechung von 5-FU für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 , dann ist die Dosis von 5-FU um 2 Stufen zu reduzieren.	
Febrile Neutropenie		Hämatologische Kriterien aus Tabelle 2 sind erreicht und das Fieber ist abgeklungen	Hämatologische Kriterien aus Tabelle 2 sind nicht erreicht und das Fieber ist abgeklungen
		5-FU und Irinotecan sind um 2 Dosisstufen zu reduzieren.	Verschiebung von 5-FU und Irinotecan für maximal 28* Tage bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 , anschließend ist die Dosis von 5-FU und Irinotecan um je 2 Stufen zu reduzieren. Die Gabe von Kolonie-stimulierenden Faktoren ist vor dem nächsten Zyklus zu erwägen.

* Der 28-Tage-Zeitraum beginnt an Tag 1 des auf das unerwünschte Ereignis folgenden Zyklus.

stillstand, Schlaganfall und zerebrale Ischämie wurden in klinischen Studien berichtet. Tritt bei Patienten ein schweres ATE auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für eine gastrointestinale Perforation erhöhen. Bei Patienten, die mit Ramucirumab behandelt wurden, sind Fälle von gastrointestinaler Perforation gemeldet worden. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Blutung

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für schwere Blutungen erhöhen. Tritt bei Patienten eine Grad 3 oder 4 Blutung auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulation oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.

Bei Patienten mit einem Magenkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie bei Patienten

mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI wurden schwere gastrointestinale Blutungen einschließlich tödlicher Ereignisse berichtet.

Lungenblutung bei NSCLC

Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie haben ein größeres Risiko für die Entstehung schwerer pulmonaler Blutungen, auch wenn in der REVEL-Studie kein Übermaß an Grad 5 pulmonaler Hämorrhagie bei mit Ramucirumab behandelten Patienten mit plattenepithelialer Histologie beobachtet wurde. Sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung ($> 2,5$ ml oder hellrotes Blut) als auch Patienten mit einem Nachweis für eine Tumorkavitation – unabhängig von der Histologie – oder Patienten mit einem Nachweis einer Tumordinvasion oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und/oder chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika waren von der Teilnahme an der NSCLC-Studie REVEL ausgeschlossen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von bis zu 325 mg/Tag war erlaubt. (siehe Abschnitt 5.1).

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

berichtet. Die meisten Ereignisse traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die Symptome beinhalten Rigor/Tremor, Rückenschmerzen/Spasmen, Schmerzen und/oder Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Dyspnoe, Giemen, Hypoxie und Parästhesie. In schweren Fällen beinhalteten die Symptome Bronchospasmen, supraventrikuläre Tachykardien und Hypotonie. Bei Patienten mit einem IRR Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Ramucirumab sofort und endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mithilfe einer Standardtherapie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis

der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Falls ein Patient während der Therapie eine Komplikation bei der Wundheilung erleidet, muss die Behandlung mit Ramucirumab unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte Ramucirumab nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Fisteln

Patienten, die mit Cyamza behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln aufweisen. Sollten sich Fisteln entwickeln, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung > 3 g/24h beträgt, oder wenn ein nephrotisches Syndrom auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Stomatitis

Bei Patienten, die Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, wurde eine erhöhte Stomatitis-Inzidenz im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo plus

Chemotherapie behandelt wurden, berichtet. Mit einer symptomatischen Behandlung sollte unverzüglich begonnen werden, wenn eine Stomatitis auftritt.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15 bis 29 ml/min.) sind für die Therapie mit Ramucirumab begrenzt Sicherheitsdaten verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium, und jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

Ältere Patienten mit NSCLC

Ein Trend Richtung verringerter Wirksamkeit mit steigendem Alter wurde bei Patienten beobachtet, die Ramucirumab plus Docetaxel zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC mit einem Tumorprogress nach einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten (siehe Abschnitt 5.1). Begleiterkrankungen, die mit einem erhöhten Alter zusammenhängen, der Performance Status und eine mögliche Verträglichkeit der Chemotherapie sollten vor einem Behandlungsbeginn bei Älteren umfassend evaluiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten, SN-38, wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyamza nicht schwanger zu werden und müssen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu unerwünschten Ereignissen auf die Schwangerschaft und beim Fe-

tus führen. Cyamza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyamza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyamza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 Monate nicht stillen.

Fertilität

Daten zur Wirkung von Ramucirumab auf die humane Fertilität sind nicht verfügbar. Basierend auf Tierstudien wird angenommen, dass die weibliche Fertilität während der Therapie mit Ramucirumab wahrscheinlich beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cyamza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die die Fähigkeit, sich zu konzentrieren und zu reagieren, beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

- Gastrointestinale Perforation (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, metastasiertem Kolorektalkarzinom oder NSCLC beobachtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Magenkarzinom

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAINBOW-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % und < 5 % der mit Ramucirumab plus

Paclitaxel behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie berichtet wurden, waren gastrointestinale Perforation (1,2 % bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 0,3 % bei Placebo plus Paclitaxel) und Sepsis (3,1 % bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 1,8 % bei Placebo plus Paclitaxel).

Ramucirumab als Monotherapie

Die Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REGARD-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab als Monotherapie plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % und < 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie berichtet wurden, waren: Neutropenie, arte-

rielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), Darmverschluss, Epistaxis und Ausschlag.

Klinisch relevante Ereignisse (einschließlich Grad ≥ 3) assoziiert mit antiangiogener Therapie, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten über alle klinischen Studien hinweg berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforationen, infusionsbedingte Reaktionen und Proteinurie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kolorektalkarzinom

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI

Die folgende Tabelle 8 auf Seite 6 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAISE-Studie, einer Phase 3 Studie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) – randomisiert auf eine Behandlung mit Ramucirumab plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI.

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie zum Magenkarzinom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyamza plus Paclitaxel (n = 327)		Placebo plus Paclitaxel (n = 329)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Sehr häufig	Leukopenie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,1	1,5	6,1	1,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoalbuminämie	11,0	1,2	4,9	0,9
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Sehr häufig	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	32,4	3,7	23,1	1,5
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue/Asthenie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	25,1	1,5	13,7	0,6

^a einschließlich hypertensive Kardiomyopathie.

^b Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: anale Blutungen, blutige Diarrhoe, Magenblutungen, gastrointestinale Blutungen, Blut-erbrechen, Blutstuhl, Hämorrhoiden-Blutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, Teerstuhl, ösophageale Blutungen, rektale Blutungen und obere gastrointestinale Blutungen.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie zum Magenkarzinom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung ^{a,b}	Cyamza (n = 236)		Placebo (n = 115)	
			Toxizität alle Grade ^c (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Häufig	Hyponatriämie	5,5	3,4	1,7	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	9,3	0	3,5	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	14,4	0,8	8,7	1,7

^a Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Version 15.0)

^b Es gab keine Grad 5 Nebenwirkungen von Cyamza. Es gab eine (1) Grad 4-Hypokaliämie und eine (1) Grad 4-Hyponatriämie.

^c Siehe NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) für jeden Toxizitätsgrad.

^d Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blut-Kaliumspiegel erniedrigt und Hypokaliämie

^e Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blutdruck erhöht und Hypertonie

^f Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Leberschmerzen

Cyramza® 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung


Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelten Patienten in der RAISE-Studie berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforation (1,7 % unter Ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6 % unter Placebo plus FOLFIRI).

In der RAISE-Studie, in der mKRK-Patienten mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelt wurden, war Proteinurie (1,5 %) die häufigste ($\geq 1\%$) Nebenwirkung, die zum Abbruch der Ramucirumab-Therapie führte. Die häufigsten ($\geq 1\%$) Nebenwirkungen, die zum Abbruch einer der FOLFIRI-Komponenten führten, waren: Neutropenie (12,5 %), Thrombozytopenie (4,2 %), Diarrhoe (2,3 %) und Stomatitis (2,3 %). Die am häufigsten abgesetzte Komponente von FOLFIRI war der 5-FU-Bolus.

NSCLC
Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel

Die Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REVEL-Studie, einer Phase 3 Studie bei erwachsenen Patienten mit

NSCLC – randomisiert auf eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel oder Placebo plus Docetaxel.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab plus Docetaxel behandelten Patienten in der REVEL-Studie berichtet wurden, waren: Hyponatriämie (4,8 % unter Ramucirumab plus Docetaxel versus 2,4 % unter Placebo plus Docetaxel), Proteinurie (3,3 % unter Ramucirumab plus Docetaxel versus 0,8 % unter Placebo plus Docetaxel) und gastrointestinale Perforation (1 % unter Ramucirumab plus Docetaxel versus 0,3 % unter Placebo plus Docetaxel).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51-59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Daten zu einer Überdosierung beim Menschen. Cyramza ist in einer Phase 1-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle 2 Wochen untersucht worden, ohne dabei eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAISE-Studie zum Kolorektalkarzinom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus FOLFIRI (N = 529)		Placebo plus FOLFIRI (N = 528)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	58,8	38,4	45,6	23,3
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	28,4	3,0	13,6	0,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hypoalbuminämie	5,9	1,1	1,9	0,0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	26,1	11,2	8,5	2,8
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	33,5	0,0	15,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse	12,3	1,9	6,8	1,1
	Sehr häufig	Stomatitis	30,8	3,8	20,8	2,3
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	12,9	1,1	5,5	0,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Periphere Ödeme	20,4	0,2	9,1	0,0

^a einschließlich Fällen eines nephrotischen Syndroms.

Tabelle 9: Nebenwirkungen bei $\geq 5\%$ der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REVEL-Studie bei NSCLC

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Docetaxel (n = 627)		Placebo plus Docetaxel (n = 618)	
			Toxizität aller Grade (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)	Toxizität aller Grade (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie	15,9	15,9	10,0	10,0
	Sehr häufig	Neutropenie	55,0	48,8	46,0	39,8
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,4	2,9	5,2	0,6
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	10,8	5,6	4,9	2,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	18,5	0,3	6,5	0,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis	23,3	4,3	12,9	1,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue/Asthenie	54,7	14,0	50,0	10,5
	Sehr häufig	Mukositis	16,1	2,9	7,0	0,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	16,3	0,0	8,6	0,3

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyamza (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.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Magenkarzinom

RAINBOW-Studie

Die RAINBOW-Studie, eine globale, randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyamza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel, wurde bei 665 Patienten mit einem metastasierten oder lokal rezidierten, inoperablen Magenkarzinom (einschließlich GEJ-Adenokarzinom) nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie (mit oder ohne Anthrazykline) durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS) und allgemeine Ansprechrate (overall response rate: ORR). Die Patienten mussten einen Progress während oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen und einen ECOG-Performance Status (PS) von 0–1 haben. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis für eine Therapie mit Cyamza plus Paclitaxel (n = 330) oder Placebo plus Paclitaxel (n = 335) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, Zeit bis zum Progress seit Beginn der Erstlinien-Therapie (< 6 Monate versus ≥ 6 Monate) und der Messbarkeit der Erkrankung. Cyamza mit 8 mg/kg oder Placebo wurden als intravenöse Infusion alle 2 Wochen (Tag 1 und 15) eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Paclitaxel wurde in einer Dosis von 80 mg/m² als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus gegeben.

Die Mehrzahl der in der Studie randomisierten Patienten (75 %) erhielt vorher eine Kombination aus Platin plus Fluoropyrimidin ohne Anthrazyklin. Die Anderen (25 %) erhielten zuvor Platin plus Fluoropyrimidin plus Anthrazyklin. 2/3 der Patienten hatten einen Progress während ihrer Erstlinien-Therapie (66,8 %). Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren grundsätzlich zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen: das mediane Alter war 61 Jahre; 71 % der Patienten waren Männer; 61 % waren Weiße, 35 % Asiaten; der ECOG PS war 0 für 39 % der Patienten und 1 für 61 % der Patienten; 81 % der Patienten hatten eine messbare Erkrankung und 79 % hatten ein Magenkarzinom; 21 % hatten ein GEJ-Adenokarzinom. Die Mehrzahl der Patienten (76 %) hatte einen Progress innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erst-

linien-Therapie. Für Patienten, die mit Cyamza plus Paclitaxel behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 19 Wochen, und für Patienten mit Placebo plus Paclitaxel betrug die mediane Therapiedauer 12 Wochen. Die mediane relative Dosisintensität von Cyamza war 98,6 % und von Placebo 99,6 %. Die mediane relative Dosisintensität von Paclitaxel betrug 87,7 % für den Behandlungsarm mit Cyamza plus Paclitaxel und 93,2 % für den Behandlungsarm mit Placebo plus Paclitaxel. Eine ähnliche Prozentzahl an Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab: 12 % der Patienten, die mit Cyamza plus Paclitaxel behandelt wurden, verglichen mit 11 % der Patienten, die mit Placebo plus Paclitaxel behandelt wurden. 47,9 % der Patienten erhielten nach dem Ende der Studientherapie mit Cyamza plus Paclitaxel eine weitere systemische Krebstherapie, verglichen mit 46,0 % der Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten.

Bei Patienten, die Cyamza plus Paclitaxel erhalten hatten, verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten (HR 0,807; 95 % CI: 0,678 bis 0,962; p = 0,0169). Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens betrug 2,3 Monate für den Behandlungsarm mit Cyamza plus Paclitaxel: 9,63 Monate im Arm Cyamza plus Paclitaxel und 7,36 Monate im Arm Placebo plus Paclitaxel. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyamza plus Paclitaxel erhielten, gegenüber Patienten mit Placebo plus Paclitaxel statistisch signifikant verbessert (HR = 0,635, 95 % CI = 0,536–0,752, p < 0,0001). Die Verlängerung des medianen PFS betrug 1,5 Monate für den Arm Cyamza plus Paclitaxel: 4,4 Monate für den Arm Cyamza plus Paclitaxel und 2,9 Monate für Placebo plus Paclitaxel. Die objektive Ansprechrate (komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) verbesserte sich signifikant bei Patienten, die Cyamza plus Paclitaxel erhalten hatten im Vergleich zu denen mit Placebo plus Paclitaxel (Odds Ratio 2,140; 95 % CI: 1,499–3,160; p = 0,0001).

Die objektive Ansprechrate (ORR) von Cyamza plus Paclitaxel lag bei 27,9 % und von Placebo plus Paclitaxel bei 16,1 %. Verbesserungen bei OS und PFS wurden konsistent in den vorher festgelegten Subgruppen basierend auf Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und in den meisten anderen vorher festgelegten Subgruppen beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 10 und in den Abbildungen 1 und 2 auf Seite 8 gezeigt.

REGARD-Studie

Die REGARD-Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyamza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer Platin- oder Fluoropyrimidin-haltigen 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 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 ≤ 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.

Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyamza 8 mg/kg (n = 238) oder Placebo (n = 117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate (≥ 10 % versus < 10 %), geographischer Region und Sitz des Primär-

Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-Treat (ITT)-Population

	Cyamza plus Paclitaxel N = 330	Placebo plus Paclitaxel N = 335
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0169	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate (CR + PR)		
Rate in Prozent (95 % CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odds Ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratifizierter CMH p-Wert	0,0001	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval), CR = komplettes Ansprechen (complete response), PR = partielles Ansprechen (partial response), CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie

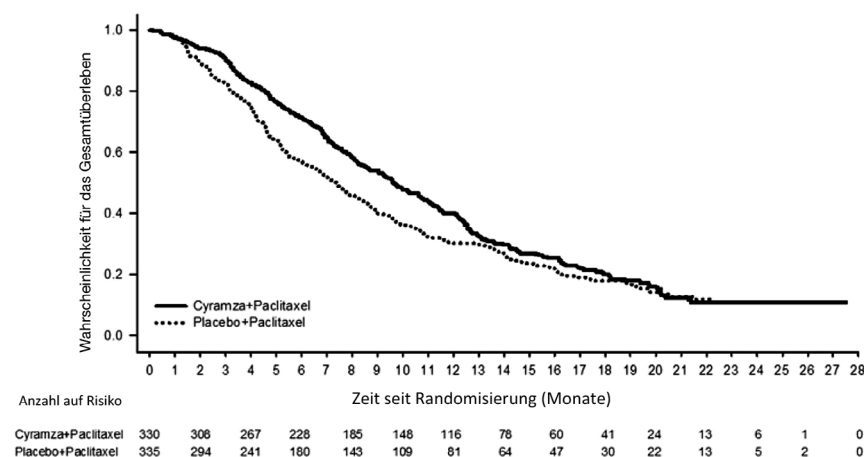
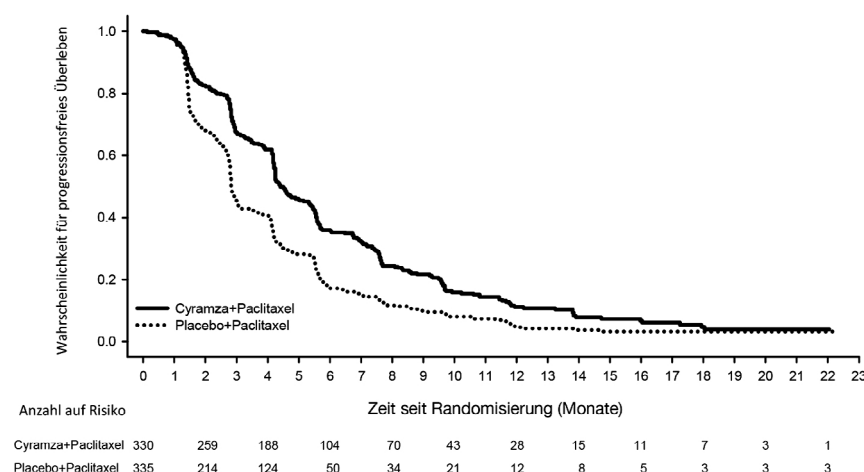


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie



tumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.

Demographische 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 % CI: 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 % CI = 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 11 und in Abbildung 3 auf Seite 9 gezeigt.

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 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 % CI 0,327, 1,419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Kolorektalkarzinom

RAISE-Studie

Die RAISE-Studie, eine globale, randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyramza plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI, wurde bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom und einem Tumorprogress während oder nach einer Erstlinien-Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin durchgeführt. Die Patienten mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben, und der Tumorprogress musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie statt-

gefunden haben. Die Patienten mussten eine adäquate Leber- und Nierenfunktion sowie eine adäquate Blutgerinnung haben. Patienten mit einer Anamnese von unkontrollierter hereditärer oder erworbener Blutungsneigung oder thrombotischer Störung, einer schweren Blutung (\geq Grad 3) in der jüngeren Vergangenheit oder mit einem arteriellen, thrombotischen Ereignis (ATE) in den letzten 12 Monaten vor der Randomisierung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: ATE, Grad 4 Hypertonie, Grad 3 Proteinurie, ein Grad 3/4 Blutungsereignis oder eine Darmperforation während einer Bevacizumab Erstlinien-Therapie.

Insgesamt wurden 1.072 Patienten für eine Therapie mit Cyramza 8 mg/kg ($n = 536$) oder Placebo ($n = 536$), jeweils in Kombination mit FOLFIRI im Verhältnis 1 : 1 randomisiert. Diese Arzneimittel wurden als intravenöse Infusion verabreicht. Das FOLFIRI-Behandlungsschema wurde folgendermaßen verabreicht: Irinotecan 180 mg/m² über 90 Minuten und Folinsäure 400 mg/m² zeitgleich über 120 Minuten; gefolgt von einer Bolus-Injektion mit 5-Fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² über 2 bis 4 Minuten. Anschließend wurde 5-FU 2.400 mg/m² als kontinuierliche Infusion über 46 bis 48 Std. verabreicht. In beiden Behandlungsarmen wurden die Behandlungszyklen alle 2 Wochen wiederholt. Patienten, die eine oder mehrere Komponenten der Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen mussten, durften die Behandlung mit den anderen Behandlungskomponenten bis zum Tumorprogress oder nicht-akzeptabler Toxizität weiter fortführen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), und die sekundären Endpunkte beinhalteten das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) und Lebensqualität ermittelt anhand des EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, Tumor-KRAS-Status (mutiert oder Wildtyp) und Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) seit Beginn der Erstlinien-Therapie (< 6 Monate versus ≥ 6 Monate).

Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung in der ITT-Population waren zu Behandlungsbeginn zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen: das mediane Alter war 62 Jahre und 40 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre; 57 % der Patienten waren Männer; 76 % waren Weiße, 20 % Asiaten; der ECOG PS war 0 für 49 % der Patienten; 49 % der Patienten hatten eine KRAS-Mutation des Tumors; 24 % der Patienten hatten eine TTP < 6 Monate nach der Erstlinien-Therapie. 54 % der Patienten erhielten nach dem Ende der Studientherapie mit Cyramza plus FOLFIRI eine weitere systemische antineoplastische Therapie, verglichen mit 56 % der Patienten, die Placebo plus FOLFIRI erhalten hatten.

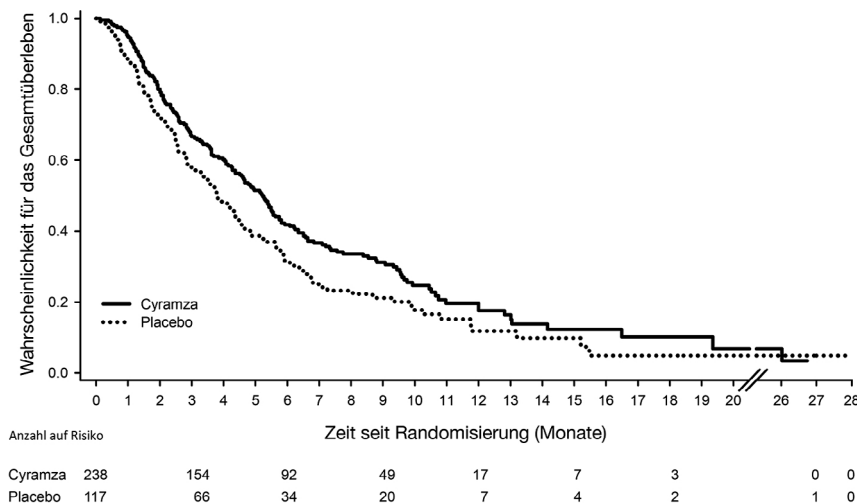
Bei Patienten, die Cyramza plus FOLFIRI erhalten hatten, verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus FOLFIRI erhalten hatten (HR 0,844; 95 %

Tabelle 11: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-treat (ITT)-Population

	Cyamza N = 238	Placebo N = 117
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8;4,7)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0473	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	p < 0,0001	
Rate des PFS über 12 Wochen % (95 % CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval), PFS = progressionsfreies Überleben

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens für Cyamza versus Placebo in der REGARD-Studie



CI: 0,730 bis 0,976; p = 0,0219). Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens betrug 1,6 Monate für den Behandlungsarm mit Cyamza plus FOLFIRI: 13,3 Monate im Arm Cyamza plus FOLFIRI und 11,7 Monate im Arm Placebo plus FOLFIRI. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyamza plus FOLFIRI erhielten, statistisch signifikant verbessert gegenüber Patienten mit Placebo plus FOLFIRI (HR = 0,793, 95 % CI = 0,697 bis 0,903, p = 0,0005). Die Verlängerung des medianen PFS betrug 1,2 Monate für den Behandlungsarm Cyamza plus FOLFIRI: 5,7 Monate für den Arm Cyamza plus FOLFIRI und 4,5 Monate für den Arm Placebo plus FOLFIRI. Die Ergebnisse werden in Tabelle 12 und in den Abbildungen 4 und 5 auf Seite 10 gezeigt.

Vorab definierte Analysen zum Gesamtüberleben und zum progressionsfreien Überleben wurden anhand der Stratifizierungsfaktoren erstellt. Die HR für das Gesamtüberleben lag bei 0,82 (95 % CI: 0,67 bis 1,0) bei Patienten mit einem KRAS-Wildtyp-Tumor und bei Patienten mit einem KRAS-mutierten Tumor war die HR 0,89 (95 % CI: 0,73–1,09). Für Patienten mit einer TTP \geq 6 Monate nach der Erstlinientherapie lag die HR des Gesamtüberlebens bei 0,86 (95 % CI: 0,73–1,01) und für Patienten mit einer TTP < 6 Monate nach der Erstlinientherapie bei 0,86 (95 % CI: 0,64–1,13).

Vorab definierte Subgruppen-Analysen zu PFS und OS in Bezug auf Alter (< 65 oder \geq 65 Jahre), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, ECOG PS (0 oder \geq 1), Anzahl involvierter Organe, nur Lebermetastasen, Sitz des Primärtumors (Kolon oder Rektum), Carcinoembryonisches Antigen [CEA] (< 200 μ g/l, \geq 200 μ g/l) zeigten alle einen positiven Behandlungseffekt zugunsten einer Behandlung mit Cyamza plus FOLFIRI im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI. In 32 der 33 vorab definierten Subgruppen-Analysen für das Gesamtüberleben war die HR < 1,0. Die einzige Subgruppe mit einem HR > 1 bestand aus Patienten mit einem Tumorprogress von < 3 Monaten seit dem Start der Erstlinientherapie mit Bevacizumab (HR 1,02 [95 % CI: 0,68 bis 1,55]). Es wird angenommen, dass die Erkrankung dieser Subgruppe so aggressiv ist, dass sie relativ refraktär gegenüber der Erstlinientherapie war. Patienten mit einer Neutropenie hatten in beiden Behandlungsarmen ein längeres medianes Gesamtüberleben als jene ohne Neutropenie. Das mediane OS der Patienten mit Neutropenie jeden Grades war im Ramucirumab-Behandlungsarm länger (16,1 Monate) als im Placebo-Arm (12,6 Monate). Das mediane OS der Patienten ohne Neutropenie betrug 10,7 Monate in beiden Behandlungsarmen.

Die ORR war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen (13,4 % bei Ra-

mucirumab plus FOLFIRI versus 12,5 % bei Placebo plus FOLFIRI). Die Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen plus partielles Ansprechen plus stabile Erkrankung) war bei Patienten im Behandlungsarm Ramucirumab plus FOLFIRI numerisch höher verglichen mit dem Behandlungsarm Placebo plus FOLFIRI (74,1 % verglichen mit 68,8 %). Mit dem EORTC-QLQ-C30 berichteten die Patienten für die meisten Teile des Fragebogens im Behandlungsarm Ramucirumab plus FOLFIRI eine vorübergehende Verschlechterung in der Lebensqualität verglichen mit den Patienten im Behandlungsarm Placebo plus FOLFIRI. Nach dem ersten Behandlungsmonat wurden nur noch vereinzelt Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen berichtet.

NSCLC

REVEL-Studie

Die REVEL-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyamza plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel, wurde bei 1.253 Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC mit einem Tumorprogress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die Patienten wurden in einem 1 : 1 Verhältnis für eine Therapie mit Cyamza plus Docetaxel (n = 628) oder Placebo plus Docetaxel (n = 625) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, Geschlecht, vorheriger Erhaltungstherapie und dem ECOG-Performance Status. Cyamza mit 10 mg/kg oder Placebo und Docetaxel mit 75 mg/m² wurden jeweils als intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Prüfbzentren in Ostasien verabreichten eine geringere Docetaxel-Dosis von 60 mg/m² alle 21 Tage. Patienten mit einer kürzlich aufgetretenen schweren pulmonalen, gastrointestinalen oder postoperativen Blutung, mit ZNS-Blutungen, Tumorstadium in einen großen Atemweg oder ein Blutgefäß, einer Tumorkavitation oder einer Vorgeschichte einer signifikanten Blutung oder unkontrollierten thrombotischen Störungen waren ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die jegliche Form einer therapeutischen Antikoagulation und/oder chronischen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern erhielten, sowie Patienten mit unbehandelten, klinisch instabilen Hirn-/ZNS-Metastasen (siehe Abschnitt 4.4). Dosierungen von Acetylsalicylsäure in Höhe von bis zu 325 mg/Tag waren erlaubt. Eine begrenzte Anzahl nicht-weißer, dunkelhäutiger Patienten (2,6 %) wurden eingeschlossen. Deshalb gibt es begrenzte Erfahrungen mit der Kombinationstherapie von Ramucirumab und Docetaxel bei dunkelhäutigen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kardiovaskulärer Erkrankung und Adipositas.

Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren grundsätzlich zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen: das mediane Alter war 62 Jahre; 67 % der Patienten

Tabelle 12: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – ITT Population

	Cyramza plus FOLFIRI N = 536	Placebo plus FOLFIRI N = 536
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,022	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	< 0,001	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI in der RAISE-Studie

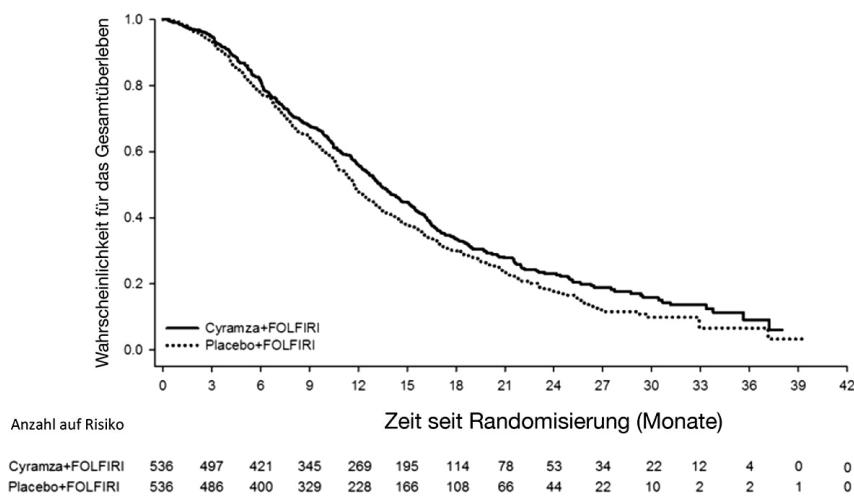
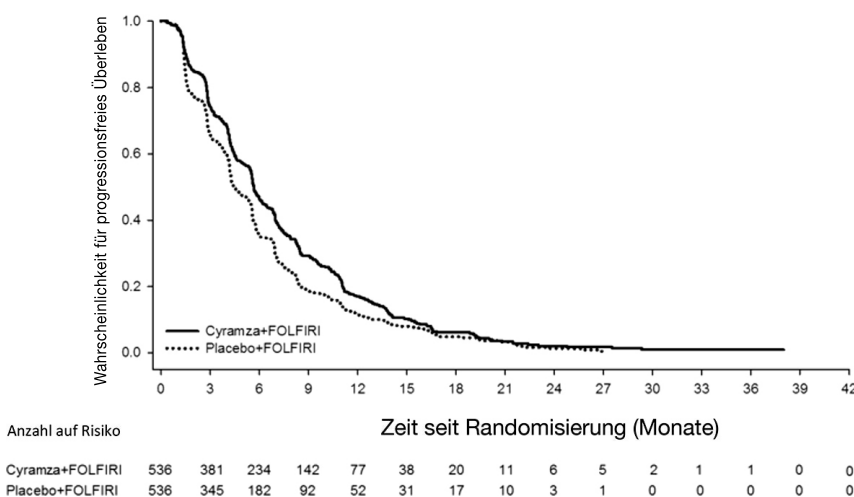


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Cyramza plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI in der RAISE-Studie



waren Männer; 82 % waren Weiße, 13 % Asiaten; der ECOG PS war 0 für 32 % der Patienten und 1 für 67 % der Patienten; 73 % der Patienten hatten eine nicht-plattenepithale und 26 % eine plattenepithale Histologie. Die häufigsten vorherigen Therapien beinhalteten Pemetrexed (38 %), Gemcitabin (25 %), ein Taxan (24 %) oder Bevacizumab (14 %); 22 % der Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie. Die mediane Therapiedauer mit Docetaxel betrug 14,1 Wochen für den Behandlungsarm mit

Cyramza plus Docetaxel (im Median 4,0 verabreichte Infusionen) und 12 Wochen für den Behandlungsarm mit Placebo plus Docetaxel (im Median 4,0 verabreichte Infusionen).

Bei Patienten, die Cyramza plus Docetaxel erhalten hatten, verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Docetaxel erhalten hatten (HR 0,857; 95 % CI: 0,751 bis 0,979; p = 0,024). Die Ver-

längerung des medianen Gesamtüberlebens betrug 1,4 Monate zugunsten des Behandlungsarms Cyramza plus Docetaxel: 10,5 Monate im Arm Cyramza plus Docetaxel und 9,1 Monate im Arm Placebo plus Docetaxel. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten unter Cyramza plus Docetaxel statistisch signifikant gegenüber Patienten unter Placebo plus Docetaxel verbessert (HR = 0,762, 95 % CI = 0,677 bis 0,859, p < 0,001). Die Verlängerung des medianen PFS betrug 1,5 Monate zugunsten des Behandlungsarms Cyramza plus Docetaxel: 4,5 Monate für den Arm Cyramza plus Docetaxel und 3 Monate für Placebo plus Docetaxel. Die objektive Ansprechrate (ORR = komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) war bei Patienten unter Cyramza plus Docetaxel signifikant besser im Vergleich zu Patienten unter Placebo plus Docetaxel (22,9 % vs. 13,6 %, p < 0,001).

Die Primäranalyse zur Lebensqualität (Quality of Life = QoL) zeigte eine ähnliche Zeitspanne bis zur Verschlechterung aller Werte der Lungenkarzinom-Symptomskala (LCSS) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine konsistente Verbesserung (Ramucicirumab plus Docetaxel vs. Placebo plus Docetaxel) für das PFS und OS wurde in wichtigen Subgruppen beobachtet. Die Ergebnisse der Subgruppen-Analyse bzgl. OS beinhalteten: nicht plattenepithale Histologie (HR 0,83; 95 % CI: 0,71 bis 0,97; medianes OS (mOS): 11,1 vs. 9,7 Monate) und plattenepithale Histologie (HR 0,88; 95 % CI: 0,69 bis 1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 Monate); Patienten mit vorheriger Erhaltungstherapie (HR 0,69; 95 % CI: 0,51 bis 0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 Monate); Zeit seit Beginn der vorherigen Therapie < 9 Monate (HR 0,75; 95 % CI: 0,64 bis 0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 Monate); Patienten < 65 Jahre (HR 0,74, 95 % CI: 0,62 bis 0,87; mOS: 11,3 vs 8,9 Monate). Einen Trend zu verringerter Wirksamkeit mit zunehmendem Alter konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die einen Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie hatten, beobachtet werden. Keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre beobachtet (OS HR 1,10; 95 % CI: 0,89; 1,36; medianes OS [mOS]: 9,2 vs. 9,3 Monate, siehe Abschnitt 4.4), bei mit Taxanen vorbehandelten Patienten (HR 0,81; 95 % CI: 0,62 bis 1,07; mOS 10,8 vs 10,4 Monate) und denjenigen mit einer Zeit seit Beginn der vorherigen Therapie ≥ 9 Monate (HR 0,95; 95 % CI: 0,75 bis 1,2; mOS: 13,7 vs. 13,3 Monate). Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 13 und in den Abbildungen 6 und 7 auf Seite 11 gezeigt.

Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2

Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von den pivotalen Studien in allen Indikationen ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.

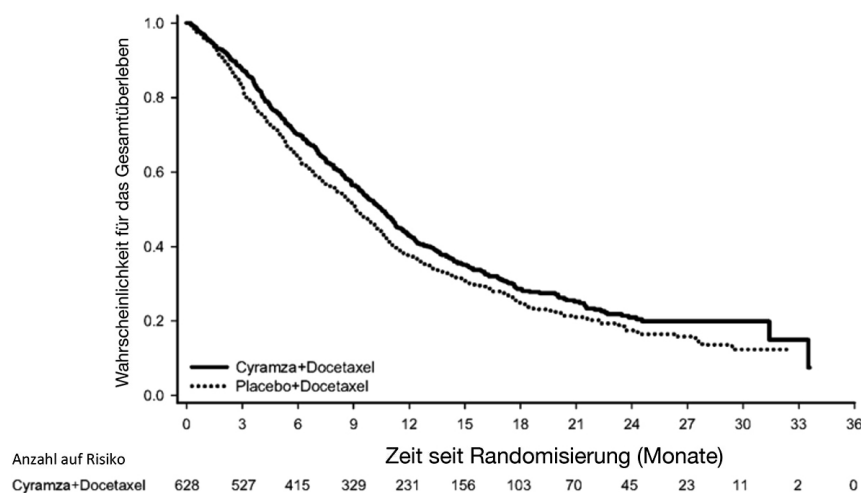
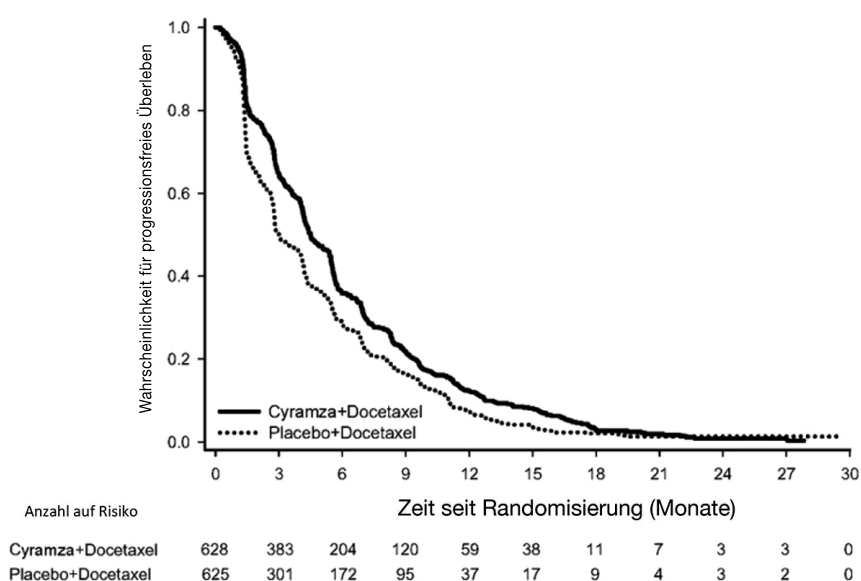
Immunogenität

Patienten aus zwei Phase 3-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden

Tabelle 13: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – ITT Population

	Cyamza plus Docetaxel N = 628	Placebo plus Docetaxel N = 625
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,024	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	< 0,001	
Objektive Ansprechrate (CR +PR)		
Rate in Prozent (95 % CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Stratifizierter CMH p-Wert	< 0,001	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval), CR = komplettes Ansprechen (complete response), PR = partielles Ansprechen (partial response), CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyamza plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in der REVEL-Studie

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben für Cyamza plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in der REVEL-Studie


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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyamza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit einem Adenokarzinom des Magens, des Kolons oder Rektums und des Lungenkarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Serum von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom lag das geometrische Mittel der C_{min} nach einer Gabe von Ramucirumab 8 mg/kg alle 2 Wochen als Monotherapie bei 49,5 µg/ml (Bereich 6,3–228 µg/ml) bzw. bei 74,4 µg/ml (Bereich 13,8–234 µg/ml) vor Gabe der vierten bzw. siebten Dosis.

Im Serum von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom lag das geometrische Mittel der C_{min} nach einer Gabe von Ramucirumab 8 mg/kg alle 2 Wochen in Kombination mit FOLFIRI bei 46,3 µg/ml (Bereich 7,7–119 µg/ml) bzw. bei 65,1 µg/ml (Bereich 14,5–205 µg/ml) vor Gabe der dritten bzw. fünften Dosis.

Im Serum von Patienten mit NSCLC lag das geometrische Mittel der C_{min} nach einer Gabe von Ramucirumab 10 mg/kg alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 28,3 µg/ml (Bereich 2,5–108 µg/ml) bzw. bei 38,4 µg/ml (Bereich 3,1–128 µg/ml) vor Gabe der dritten bzw. fünften Dosis.

Resorption

Cyamza wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Verabreichungsarten durchgeführt.

Verteilung

Basierend auf der Populations-Pharmakokinetischen Methode (PopPK) betrug das mittlere Verteilungsvolumen (% Variationskoeffizient [CV %]) im Steady State für Ramucirumab 5,4 Liter (15 %).

Metabolismus

Der Metabolismus von Ramucirumab wurde nicht untersucht. Antikörper werden hauptsächlich durch katabole Prozesse abgebaut.

Elimination

Basierend auf der PopPK betrug die mittlere Clearance (CV %) von Ramucirumab 0,015l/Std. (30 %), und die mittlere Halbwertszeit betrug 14 Tage (20 %).

Zeit- und Dosisabhängigkeit

In einem Bereich zwischen 6 mg/kg und 20 mg/kg gab es in der Pharmakokinetik von Ramucirumab keine klare Abweichung von einer Dosis-Proportionalität. Bei einer

Gabe von Ramucirumab alle 2 Wochen wurde ein Akkumulationsverhältnis von 1,5 beobachtet. Basierend auf Simulationen anhand des PopPK-Modells sollte ein Steady State mit der sechsten Dosis erreicht werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergab sich basierend auf der PopPK kein Unterschied in der Ramucirumab-Exposition im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $[CrCl] \geq 60$ bis < 90 ml/min), moderater Niereninsuffizienz ($CrCl \geq 30$ bis < 60 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CrCl 15-29$ ml/min) mit der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CrCl \geq 90$ ml/min) vergleichbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und $AST \leq ULN$) ähnlich zu der von Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin $> 1,0$ - bis $1,5$ -facher oberer Normalwert (ULN) und jeglicher AST oder Gesamtbilirubin $\leq 1,0$ -facher ULN und $AST > ULN$) oder bei Patienten mit moderater Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0$ ULN und jeglicher AST). Ramucirumab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0$ ULN und jeglicher AST) nicht untersucht.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf der PopPK hatten die folgenden Kovariablen keinen Einfluss auf die Ramucirumab-Disposition: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, Albumin-Spiegel.

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Wirksamkeit

Expositions-Wirkungs-Analysen zeigten, dass die Wirksamkeit in den Zulassungsstudien mit der Ramucirumab-Exposition korrelierte. Bei Gabe von 8 mg/kg Ramucirumab alle 2 Wochen und bei der Gabe von 10 mg/kg Ramucirumab alle 3 Wochen war die Wirksamkeit, gemessen anhand der Verbesserungen von OS und PFS, mit steigenden Ramucirumab-Expositions-Bereichen assoziiert.

Verträglichkeit

In der RAINBOW-Studie erhöhte sich die Häufigkeit von Grad ≥ 3 Hypertonie, Neutropenie und Leukopenie mit steigender Ramucirumab-Exposition.

In der RAISE-Studie erhöhte sich die Häufigkeit von Grad ≥ 3 Neutropenie mit steigender Ramucirumab-Exposition.

In der REVEL-Studie erhöhte sich die Häufigkeit von Grad ≥ 3 febrile Neutropenie und

Hypertonie mit steigender Ramucirumab-Exposition.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um Ramucirumab in Bezug auf sein Potential zur Karzinogenität oder Genotoxizität zu testen.

Die Zielorgane, die bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen (Makaken) in Toxizitätsstudien erkannt wurden, waren Niere (Glomerulonephritis), Knochen (Verdickung und abnormale endochondriale Ossifikation der Wachstumsfuge) und weibliche Reproduktionsorgane (verringertes Gewicht von Ovarien und Uterus). Ein minimaler Grad an Entzündung und/oder mononuklearer Zellinfiltration wurde in verschiedenen Organen gesehen.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit Ramucirumab wurden nicht durchgeführt. Dennoch ist anhand tierischer Modelle ein Zusammenhang zwischen Angiogenese, VEGF und VEGF Rezeptor 2 und kritischen Aspekten der weiblichen Reproduktion, embryofetaler Entwicklung und postnataler Entwicklung erkennbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Ramucirumab ist es wahrscheinlich, dass Ramucirumab bei Tieren die Angiogenese hemmen wird und damit unerwünschte Effekte auf die Fertilität (Ovulation), die Plazentareifung, Entwicklung des Fetus und die postnatale Entwicklung hat.

Eine einzelne Dosis von Ramucirumab beeinträchtigte die Wundheilung bei Affen bei Anwendung eines Vollhautdefekt-Modells nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinmonohydrochlorid
Natriumchlorid
Glycin (E640)
Polysorbat 80 (E433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und 4 Stunden bei 25°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen

nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummi-stopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummi-stopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml.

Packung mit 2 Durchstechflaschen mit 10 ml.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich sein, ohne sichtbare Partikel). Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, wie es zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als 10 mg/ml Lösung Ramucirumab. Verwenden Sie nur Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis.

Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN und NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

- Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.
- Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.
- Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22 µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
 Papendorpseweg 83
 3528 BJ Utrecht
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/957/001
 EU/1/14/957/002
 EU/1/14/957/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 19. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
 Werner-Reimers-Straße 2-4
 D-61352 Bad Homburg
 Tel. +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt