Cyramza® 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyramza® 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 Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält etwa 17 mg Natrium und 1 mg Polysorbat 80.
Jede 50 ml Durchstechflasche enthält etwa 85 mg Natrium und 5 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Magenkarzinom

Cyramza 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.

Cyramza 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).

Kolorektalkarzinom

Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure 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.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen (siehe Abschnitt 5.1).

Cyramza 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.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

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)

Cyramza 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/m^2 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

Cyramza 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
Chemotherapie-bedingte gastrointestinale Toxizität	≤ Grad 1 (gemäß den Kriterien *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE])

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Cyramza in Kombination mit Erlotinib zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen
Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

Der Status der EGFR-Mutation sollte vor Behandlungsbeginn mit Ramucirumab und Erlotinib mit einer validierten Testmethode bestimmt werden. Beachten Sie die Fachinformation von Erlotinib bezüglich Dosierung und Art der Anwendung.

Cyramza in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des NSCLC nach platinbasierter Chemotherapie
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/m^2 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/m^2 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Erwägung gezogen werden. Beachten Sie die Fachinformation von Docetaxel bezüglich spezifischer Dosierungsanweisungen.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

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

Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) bei HCC

HCC-Patienten sollten eine AFP-Konzentration im Serum von ≥ 400 ng/ml aufweisen; diese sollte vor der Behandlung mit Ramucirumab über einen validierten AFP-Test bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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 Urinteststreifen ≥ 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/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h 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/24 h ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei > 3 g/24 h 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).

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

Endgültiges Absetzen
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).
Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom (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/m² zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 10 mg/m² 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 Dosisverschiebungen oder Dosisreduktionen der einzelnen Komponenten von FOLFIRI für den nachfolgenden Zyklus bezogen auf den höchsten Grad der spezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

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/mm³ 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/m² zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 15 mg/m² wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten. In einem solchen Fall sollte bei ostasiatischen Patienten, die eine Startdosis von 60 mg/m² 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).

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte 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.
Derzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Aufgrund der begrenzten Menge an Daten kann keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.
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, Lungenkarzinom und hepatozelluläres Karzinom.

Tabelle 4: FOLFIRI Dosisreduktionen

FOLFIRI-Komponente[a]	Dosisstufe			
	Initiale Dosis	–1	–2	–3
Irinotecan	180 mg/m²	150 mg/m²	120 mg/m²	100 mg/m²
5-FU Bolus	400 mg/m²	200 mg/m²	0 mg/m²	0 mg/m²
5-FU Infusion	2.400 mg/m² über 46–48 Std.	2.000 mg/m² über 46–48 Std.	1.600 mg/m² über 46–48 Std.	1.200 mg/m² über 46–48 Std.

[a] 5-FU = 5-Fluorouracil.

Tabelle 5: Dosismodifikationen von FOLFIRI-Komponenten bezüglich der spezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

UAW	NCI CTCAE Grad	Dosismodifikation an Tag 1 des Zyklus nach der unerwünschten Arzneimittelwirkung	
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 die unerwünschte Arzneimittelwirkung folgenden Zyklus.

Art der Anwendung

Cyramza ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Myokardinfarkt, Herzstillstand, 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 Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden. HCC-Patienten mit bekannter portaler Hypertonie oder einer Vorgeschichte von ösophagealen Varizenblutungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Ramucirumab gemäß dem medizinischen Standard auf Ösophagusvarizen gescreent und diese bei Vorliegen entsprechend behandelt 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 Tumorinvasion oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße waren von der Studienteilnahme ausge-

schlossen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation waren von der Teilnahme an der NSCLC-Studie REVEL ausgeschlossen. Patienten, die eine chronische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika erhielten, waren von der Teilnahme an den NSCLC-Studien REVEL und RELAY 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).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Fälle von posteriorem reversiblem Enzephalopathie-Syndrom (PRES), einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten, die Ramucirumab erhielten, selten berichtet. PRES-Symptome können Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Übelkeit / Erbrechen, Erblindung oder Bewusstseinsveränderungen mit oder ohne assoziiertem Bluthochdruck umfassen. Die Diagnose von PRES kann durch bildgebende Verfahren vom Gehirn (z. B. Magnetresonanztomographie) bestätigt werden. Setzen Sie Ramucirumab bei Patienten, die unter PRES leiden, ab. Die Unbedenklichkeit der Wiederaufnahme der Therapie mit Ramucirumab bei Patienten, die PRES entwickeln und sich erholt haben, ist nicht bekannt.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cyramza sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

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. Für solche Patienten liegen nur sehr begrenzt Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Ramucirumab sollte bei diesen Patienten nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Bei mit Ramucirumab behandelten HCC-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an hepatischer Enzephalopathie als bei Placebo-Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf klinische Zeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie zu überwachen. Tritt bei Patienten eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz

In gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Ramucirumab wurde bei Patienten, die Ramucirumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieschemata oder Erlotinib erhielten, Herzinsuffizienz mit einer zahlenmäßig höheren Inzidenz berichtet als bei Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie oder Behandlung mit Erlotinib. Diese erhöhte Inzidenz wurde bei Patienten, die in Placebo-kontrollierten Studien eine Ramucirumab-Monotherapie erhielten, nicht beobachtet. Nach der Markteinführung wurde Herzinsuffizienz unter Ramucirumab hauptsächlich in Kombination mit Paclitaxel beobachtet. Die Patienten sollen während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden, und eine Unterbrechung der Behandlung soll in Betracht gezogen werden, falls sich klinische Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln. Siehe Abschnitt 4.8.

Fisteln

Patienten, die mit Cyramza 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 ≥ 2+ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung > 3 g/24 h 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).

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).

Bei Gabe von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde bei Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, im Vergleich zu Patienten unter 70 Jahren eine höhere Inzidenz an Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aller Grade beobachtet.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) in jeder 10 ml Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".
Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 85 mg Natrium in jeder 50 ml Durchstechflasche. Dies entspricht etwa 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 1 mg Polysorbat 80 in jeder 10 ml und 5 mg Polysorbat 80 in jeder 50 ml Durchstechflasche.

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 oder Erlotinib 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 Cyramza 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 Fetus führen. Cyramza 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 Cyramza 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 gestillte Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyramza 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

Cyramza hat keinen, bzw. einen vernachlässigbaren 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)
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab als Monotherapie behandelten Patienten beobachtet wurden, waren: periphere Ödeme, Hypertonie, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Proteinurie und Thrombozytopenie.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie oder Erlotinib behandelten Patienten beobachtet wurden, waren: Fatigue/Asthenie, Neutropenie, Diarrhoe, Epistaxis und Stomatitis.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib behandelten Patienten beobachtet wurden, waren: Infektionen, Diarrhoe, Hypertonie, Stomatitis, Proteinurie, Alopezie und Epistaxis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 6 und Tabelle 7 auf Seite 6 listen die Nebenwirkungen, die bei Patienten im Zusammenhang mit Ramucirumab beobachtet wurden. Diese Nebenwirkungen traten in Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien auf, bei denen Ramucirumab entweder als Monotherapie bei Magenkarzinom und HCC oder in Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen oder Erlotinib zur Behandlung von Magenkarzinom, mKRK oder NSCLC angewendet wurde. Die Nebenwirkungen werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems aufgelistet.

Das folgende Übereinkommen wurde zur Klassifizierung der Häufigkeit für Nebenwirkungs-Tabellen verwendet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

In der RAISE-Studie, in der mKRK-Patienten mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelt wurden, war Proteinurie (1,5 %) die häufigste (≥ 1 %) Nebenwirkung, die zum Abbruch der Ramucirumab-Therapie führte. Die häufigsten (≥ 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.

Nebenwirkungen aus anderen Quellen

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

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 über das nationale Meldesystem 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

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert basierend auf der begenzten Menge an Daten bei Kindern und Ju-

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten in Phase-3-Studien (REGARD, REACH-2 und REACH-Patienten mit Alpha-Fetoprotein ≥ 400 ng/ml) mit einer Ramucirumab-Monotherapie

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[a]	Neutropenie[a]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie[a,b] Hyponatriämie[a] Hypoalbuminiämie[a]	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Hepatische Enzephalopathie[c]	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[a,d]	Arterielle thromboembolische Ereignisse[a]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen[a,e] Diarrhoe	Intestinale Obstruktion[a]	Gastrointestinale Perforation[a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag[a]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie[a,f]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Infusionsbedingte Reaktionen[a]	

[a] Begriffe repräsentieren einen medizinischen Überbegriff für eine Gruppe von Ereignissen, anstelle eines einzelnen Ereignisses oder einer bevorzugten Bezeichnung
[b] Einschließlich Hypokaliämie und Blut-Kaliumspiegel erniedrigt.
[c] Basierend auf Ergebnissen der Studien REACH-2 und REACH (Ramucirumab als Monotherapie bei HCC). Einschließlich hepatischer Enzephalopathie und hepatischem Koma.
[d] Einschließlich erhöhter Blutdruck und Hypertonie.
[e] Einschließlich Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen und Leberschmerzen.
[f] Einschließlich eines Falls eines nephrotischen Syndroms.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten in Phase-3-Studien (RAINBOW, REVEL, RAISE und RELAY) mit Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie oder Erlotinib

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen[j,k]	Sepsis[a,b]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[a] Leukopenie[a,c] Thrombozytopenie[a] Anämie[j]	Febrile Neutropenie[d]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoalbuminämie[a] Hyponatriämie[a]	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[j]		
Herzerkrankungen			Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[a,e]	Arterielle thromboembolische Ereignisse[a]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Lungenblutung[j,l]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis Diarrhoe	Gastrointestinale Blutungsereignisse[a,f] Gastrointestinale Perforation[a] Zahnfleischbluten[j]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie[j]	Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)[g]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie[a,h]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue[a,i] Mukositis[d] Periphere Ödeme		

[a] Begriffe repräsentieren einen medizinischen Überbegriff für eine Gruppe von Ereignissen, anstelle eines einzelnen Ereignisses oder einer bevorzugten Bezeichnung.
[b] Basierend auf Ergebnissen der Studie RAINBOW (Ramucirumab plus Paclitaxel).
[c] Basierend auf Ergebnissen der Studie RAINBOW (Ramucirumab plus Paclitaxel). Einschließlich: Leukopenie und niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen.
[d] Basierend auf Ergebnissen der Studie REVEL (Ramucirumab plus Docetaxel).
[e] Einschließlich erhöhter Blutdruck, Hypertonie und hypertensiver Kardiomyopathie.
[f] Basierend auf den Ergebnissen der Studien RAINBOW (Ramucirumab plus Paclitaxel), REVEL (Ramucirumab plus Docetaxel) und RAISE (Ramucirumab plus FOLFIRI). Einschließlich analer Blutungen, blutiger Diarrhoe, Magenblutungen, gastrointestinaler Blutungen, Bluterbrechen, Blutstuhl, Hämorrhoiden-Blutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, Teerstuhl, ösophagealer Blutungen, rektaler Blutungen und Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts.
[g] Basierend auf Ergebnissen der Studie RAISE (Ramucirumab plus FOLFIRI).
[h] Einschließlich Fälle eines nephrotischen Syndroms.
[i] Basierend auf Ergebnissen der Studien RAINBOW (Ramucirumab plus Paclitaxel) und REVEL (Ramucirumab plus Docetaxel). Einschließlich Fatigue und Asthenie.
[j] Basierend auf Ergebnissen der Studie RELAY (Ramucirumab plus Erlotinib).
[k] Infektionen schließt alle bevorzugten Begriffe ein, die Teil der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind. Die häufigsten (> 1 %) Grad ≥ 3 Infektionen beinhalten Pneumonie, Cellulitis, Paronychie, Hautinfektionen und Harnwegsinfektionen.
[l] Beinhaltet Hämoptyse, Kehlkopfblutung, Hämatothorax (ein tödliches Ereignis aufgetreten) und Lungenblutung.

Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Ramucirumab, welche in klinischen Studien oder nach der Markteinführung gemeldet wurden.

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Hämangiom			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombotische Mikroangiopathie	
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose			
Erkrankungen des Nervensystems			Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	
Herzerkrankungen				Herzinsuffizienz[a]
Gefäßerkrankungen				Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie			

[a] Nach Markteinführung wurde unter Ramucirumab eine Herzinsuffizienz hauptsächlich in Kombination mit Paclitaxel beobachtet. Siehe Abschnitt 4.4.

gendlichen, die mit Ramucirumab-Monotherapie in der Studie I4T-MC-JVDA behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Ein Patient in dieser Studie hatte eine progressive Erweiterung der distalen femoralen Wachstumsfuge. Über die Auswirkungen auf das Wachstum ist nichts bekannt. Bei der begrenzten Anzahl von pädiatrischen Patienten, die im Rahmen der Studien J1S-MC-JV01 und J1S-MC-JV02 mit Ramucirumab in einer Kombinationstherapie behandelt wurden, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

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: Antineoplastische Mittel, VEGF/VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FG02

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Magenkarzinom

RAINBOW-Studie

Die RAINBOW-Studie, eine globale, randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel, wurde bei 665 Patienten mit einem metastasierten oder lokal rezidivierten, 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 objektive 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 Cyramza 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. Cyramza 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/m^2 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 Erstlinien-Therapie. Für Patienten, die mit Cyramza 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 Cyramza war 98,6 % und von Placebo 99,6 %. Die mediane relative Dosisintensität von Paclitaxel betrug 87,7 % für den Behandlungsarm mit Cyramza 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 Cyramza 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 Cyramza plus Paclitaxel eine weitere systemische Krebstherapie, verglichen mit 46,0 % der Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten.

Bei Patienten, die Cyramza 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 Cyramza plus Paclitaxel: 9,63 Monate im Arm Cyramza plus Paclitaxel und 7,36 Monate im Arm Placebo plus Paclitaxel. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyramza 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 Cyramza plus Paclitaxel: 4,4 Monate für den Arm Cyramza 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 Cyramza 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 Cyramza 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 meis-

ten anderen vorher festgelegten Subgruppen beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 9 und in den Abbildungen 1 und 2 gezeigt.

REGARD-Studie
Die REGARD-Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus *Best Supportive Care* (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer Platin- oder 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 Cyramza 8 mg/kg (n = 238) oder Placebo (n = 117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate (≥ 10 % versus < 10 %), geographischer Region und Sitz des Primärtumors (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 10 und in Abbildung 3 auf Seite 9 gezeigt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-Treat (ITT)-Population

	Cyramza 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

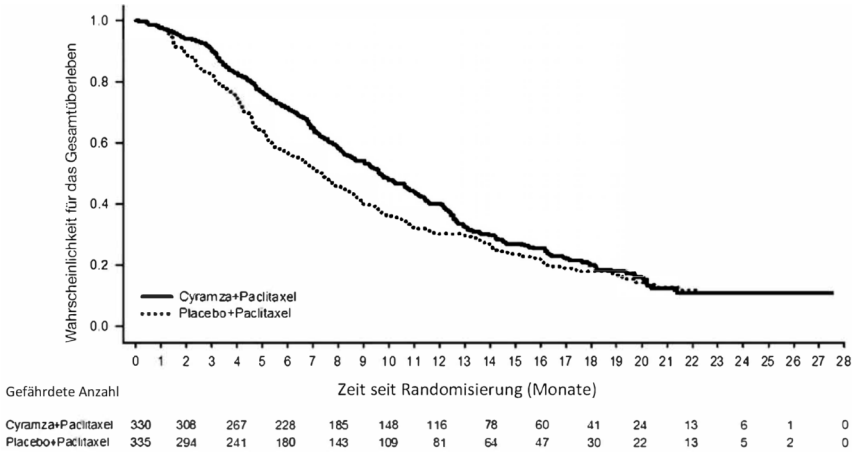
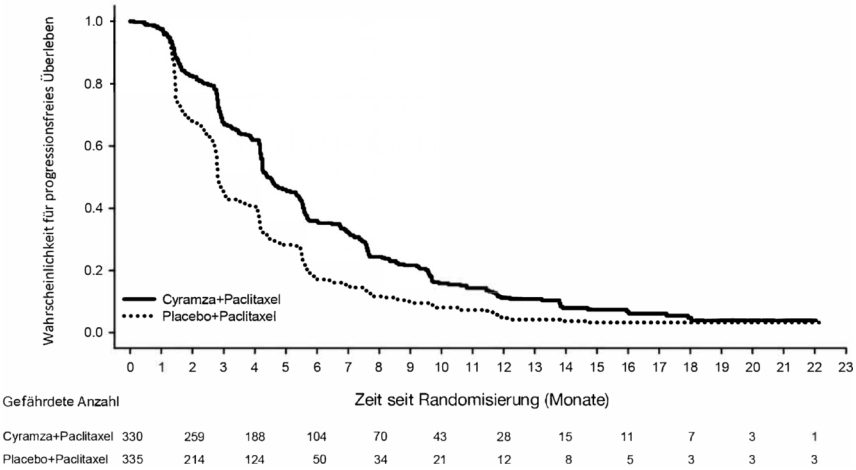


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie



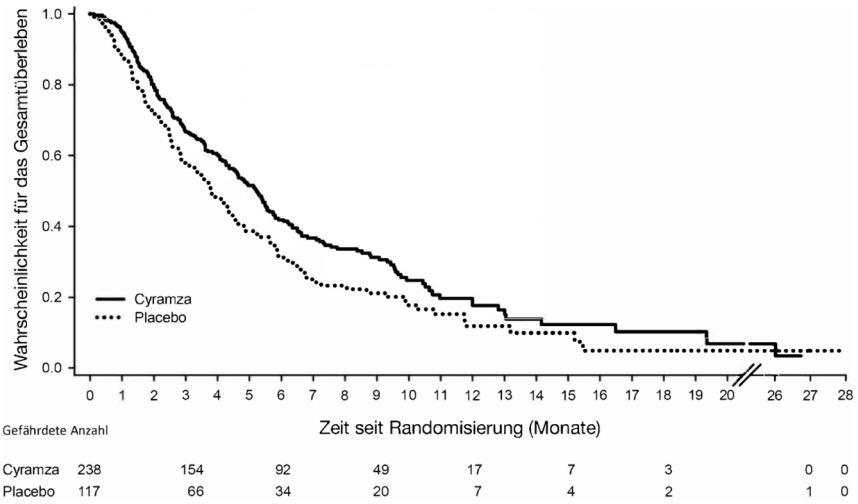
Basierend auf begrenzten Daten der REGARD-Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW-Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten 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,

Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – ITT-Population

	Cyramza 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 Cyramza versus Placebo in der REGARD-Studie



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 stattgefunden 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 (≥ 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/m^2 über 90 Minuten und Folinsäure 400 mg/m^2 zeitgleich über 120 Minuten; gefolgt von einer Bolus-Injektion mit 5-Fluorouracil (5-FU) 400 mg/m^2 über 2 bis 4 Minuten. Anschließend wurde 5-FU 2.400 mg/m^2 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 % CI: 0,730 bis 0,976; p = 0,0219). Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens betrug 1,6 Monate für den Behandlungsarm mit Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 Monate im Arm Cyramza plus FOLFIRI und 11,7 Monate im Arm Placebo plus FOLFIRI. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyramza 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 Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 Monate für den Arm Cyramza plus FOLFIRI und 4,5 Monate für den Arm Placebo plus FOLFIRI. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 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 ≥ 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 ≥ 65 Jahre), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, ECOG-PS (0 oder ≥ 1), Anzahl involvierter Organe, nur Lebermetastasen, Sitz des Primärtumors (Kolon oder Rektum), Carcinoembryonisches Antigen [CEA] (< 200 µg/l, ≥ 200 µg/l) zeigten alle einen positiven Behandlungseffekt zugunsten einer Behandlung mit Cyramza plus FOLFIRI im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI. In 32 der 33 vorab definierten Subgruppen-

Tabelle 11: 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

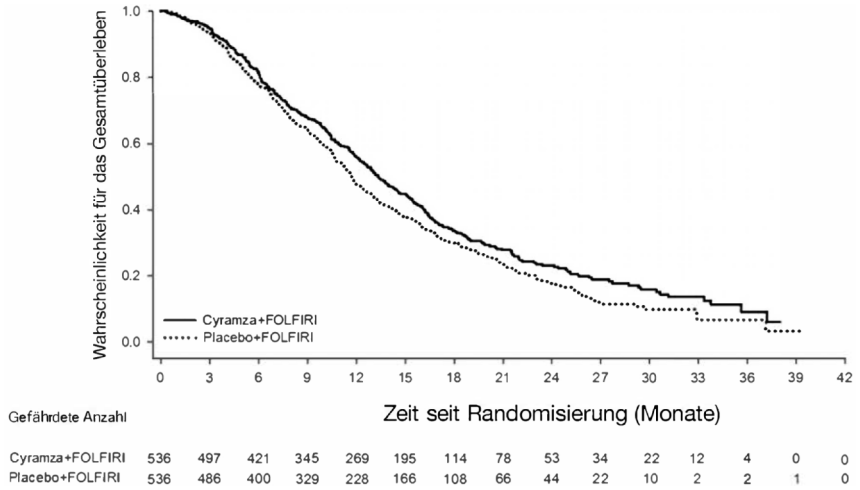
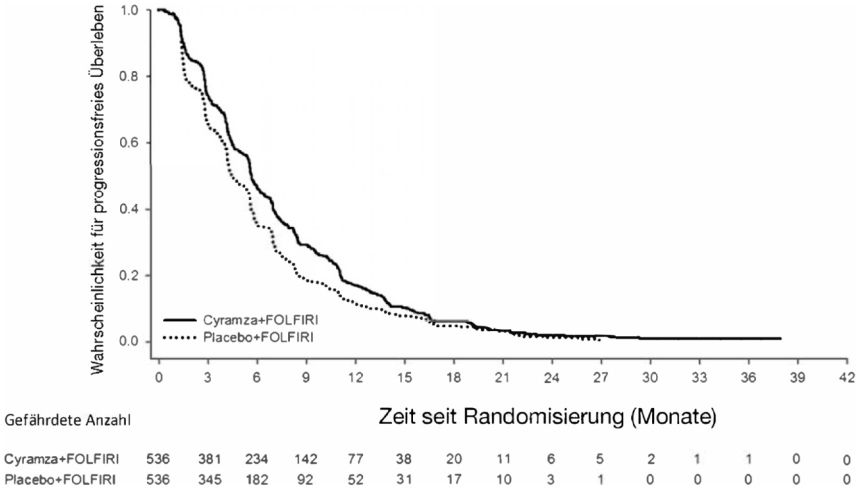


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Cyramza plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI in der RAISE-Studie



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 Ramucirumab 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

RELAY-Studie

RELAY war eine globale, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie zu Cyramza plus Erlotinib versus Placebo plus Erlotinib, in der 449 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 behandelt wurden. Diese Patienten waren zuvor unbehandelt und hatten zu Studienbeginn ein metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) in Exon 19 (Deletion) oder Exon 21 (L858R). Für die Studie geeignete Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Patienten mit ZNS-Metastasen oder zu Studienbeginn bekannter T790M-EGFR-Mutation wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit einem hohen Risiko für Blutungen und kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Patienten mit arteriellen thrombotischen Ereignissen innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss, waren ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Demographische Daten und Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. 77 % der Patienten waren Asiaten, 22 % Kaukasier. Bei Patienten, die mit Cyramza und Erlotinib behandelt wurden, verbesserte sich das progressionsfreie Überleben (PFS) statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu den Patienten, die mit Placebo und Erlotinib behandelt wurden (siehe Tabelle 12 auf Seite 11). Es wurden konsistente Ergebnisse in den Subgruppen basierend auf Exon-19-Deletionen und Exon-21-(L858R)-Substitution, Alter, ethnischer Zugehörigkeit (Kaukasier HR: 0,618; Asiaten HR: 0,638), Raucher und Nichtraucher (nie) beobachtet. Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse noch nicht vollständig (17,6 % bisher auswertbar). Die Ergebnisse der RELAY-Studie zur Wirksamkeit werden in Tabelle 12 und Abbildung 6 auf Seite 11 dargestellt.

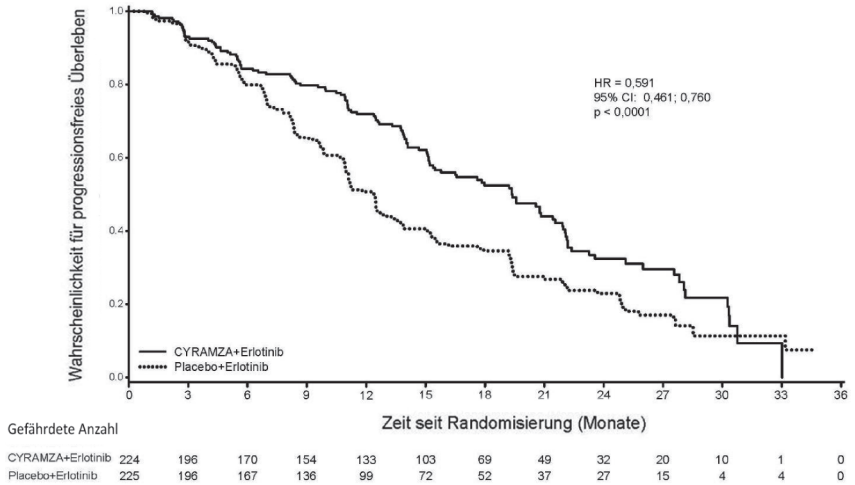
Eine abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde bei 297 Ereignissen durchgeführt (66,1 % auswertbar), wobei die Studie nicht mit ausreichender statistischer Power für diesen Endpunkt geplant war. Das stratifizierte Gesamtüberlebens-Hazard Ratio betrug 0,98 [95 % CI 0,78 – 1,24, p = 0,864] mit einem medianen Gesamtüberleben von 51,1 Monaten [95 % CI 44,85 – 57,26] für

Tabelle 12: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten der RELAY-Studie – Intent to treat (ITT)-Population

	Cyramza plus Erlotinib n = 224	Placebo plus Erlotinib n = 225
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Median – Monate (95 % CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifizierter Log-rank-p-Wert	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen)		
Rate in Prozent (95 % CI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Dauer des Ansprechens	**n = 171**	**n = 168**
Anzahl der Ereignisse (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Median – Monate (95 % CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Stratifizierter Log-rank-p-Wert	0,0003	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (*confidence interval*), NR = nicht erreicht (*not reached*), CR = komplettes Ansprechen (*complete response*), PR = partielles Ansprechen (*partial response*).
Die Endpunkte waren alpha-adjustiert.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens für Cyramza plus Erlotinib versus Placebo plus Erlotinib in der RELAY-Studie



Cyramza plus Erlotinib vs. 46,0 Monate [95 % CI 43,56 – 53,03] für Placebo plus Erlotinib.

REVEL-Studie

Die REVEL-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyramza 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 Cyramza 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. Cyramza 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 Prüfzentren 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, Tumorwachstum 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 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-plattenepitheliale und 26 % eine plattenepitheliale 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 Verlängerung 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 (Ramucirumab 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 plattenepitheliale Histologie (HR 0,83; 95 % CI: 0,71 bis 0,97; medianes OS (mOS): 11,1 vs. 9,7 Monate) und plattenepitheliale 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 bis 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 7 und 8 gezeigt.

Hepatozelluläres Karzinom

REACH-2-Studie

In der REACH-2-Studie, einer globalen, randomisierten, doppelblinden Studie zu Cyramza plus BSC (Best Supportive Care) versus Placebo plus BSC, wurden 292 HCC-Patienten (randomisiert im Verhältnis 2 : 1) behandelt, die bei Studieneintritt einen Serum-AFP von ≥ 400 ng/ml aufwiesen. Patienten waren für diese Studie geeignet, wenn die Erkrankung während oder nach vorheriger Therapie mit Sorafenib progredient war oder bei denen eine Intoleranz gegenüber Sorafenib bestand. Eingeschlossene Patienten mussten einen *Child-Pugh* A (Score < 7), eine Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min und einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten entweder als Barcelona Clinic Liver Cancer-(BCLC-) Stadium B und nicht mehr zugänglich für lokoregionäre Therapie, oder als BCLC-Stadium C klassifiziert sein. Patienten mit Hirnmetastasen, einer leptomeningealen Metastasierung, unkontrollierter Kompression des Rückenmarks, einer Vorgeschichte von oder vorliegender hepatischer Enzephalopathie oder klinisch signifikantem Aszites, starken Varizenblutungen innerhalb von 3 Monaten vor Behandlungsbeginn oder Magen- oder Ösphagusvarizen mit hohem Blutungsrisiko wurden von der Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Festlegung des Grenzwerts für die erhöhte AFP-Serumkonzentration als Einschlusskriterium beruhte auf der exploratorischen Auswertung des Gesamtüberlebens in der entsprechenden präspezifizierten Subgruppe der REACH-Studie, einer zuvor abgeschlossenen, unterstützenden Phase-3-Studie, in der 565 Patienten 1 : 1 zu Cyramza plus BSC versus Placebo plus BSC randomisiert wurden. Patienten in der REACH-Studie waren während oder nach vorheriger Therapie mit Sorafenib progredient.

Demographische Daten und Krankheitsmerkmale zu Behandlungsbeginn waren in der REACH-2-Studie zwischen den Behandlungsarmen insgesamt ausgeglichen, mit Ausnahme des AFP-Wertes, der im Place-

Tabelle 13: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – ITT-Population

	Cyramza 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 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in der REVEL-Studie

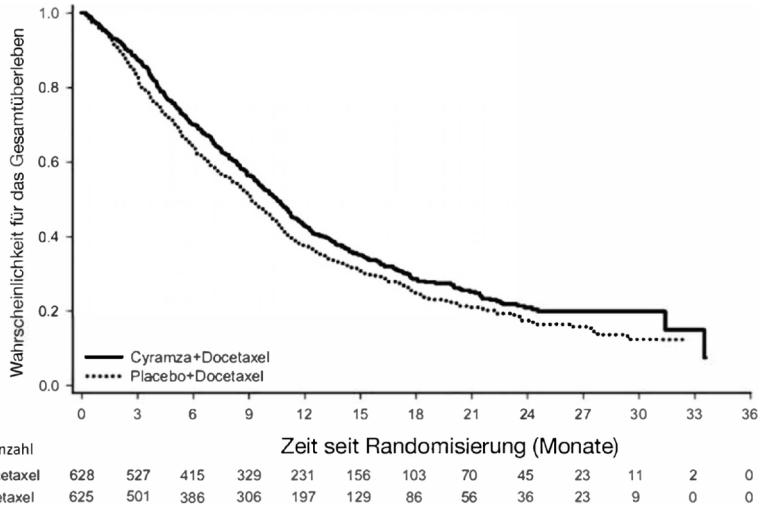
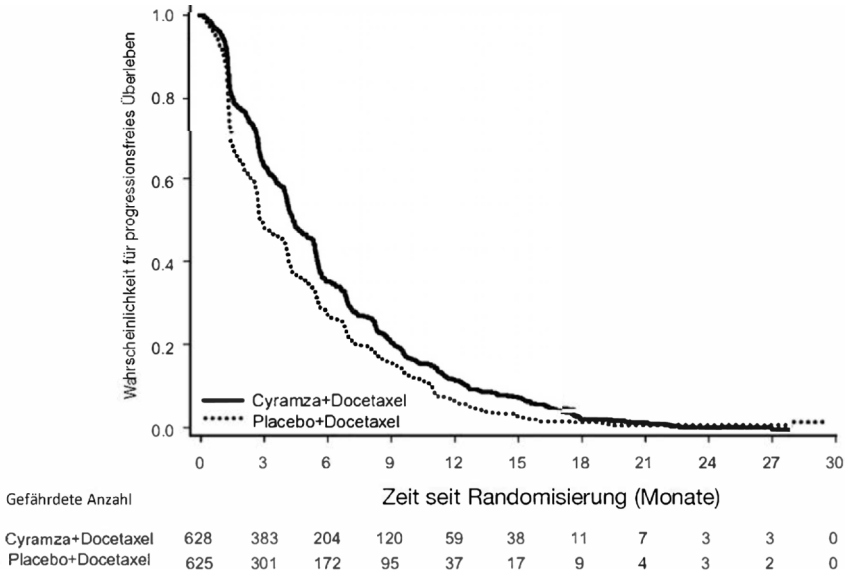


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben für Cyramza plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in der REVEL-Studie



boarm niedriger war. Bei Patienten, die mit Cyramza behandelt wurden, verbesserte sich das Gesamtüberleben statistisch signifikant im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten (siehe Tabelle 14). Dieses wesentliche Ergebnis der REACH-2-Studie zur Wirksamkeit wird gestützt durch die statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens der mit Cyramza behandelten Patienten gegenüber den Placebo-Patienten. Der relative Behandlungseffekt (anhand der HR beurteilt) von Cyramza gegenüber Placebo war weitgehend konsistent über alle vorher festgelegten Subgruppen, dazu gehörten Alter, ethnische Zugehörigkeit, Ätiologie der Erkrankung und Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Sorafenib (fortschreitende Krankheit bzw. Intoleranz). In der REACH-2 Studie konnte für Ramucirumab eine relevante Assoziation zwischen Exposition und Wirksamkeit beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirksamkeitsergebnisse der REACH-2-Studie werden in Tabelle 14 und Abbildung 9 gezeigt.

Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2
Patienten mit ECOG-PS ≥ 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 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 Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit einem Adenokarzinom des Magens, des Kolons oder Rektums, des Lungen- und des hepatozellulären Karzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Ramucirumab als Monotherapie wurde in der Studie I4T-MC-JVDA untersucht. Dies war eine multizentrische, offene Phase-1-Studie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zu einem Alter von 21 Jahren, mit der eine empfohlene Phase-2-Dosierung (*recommended phase 2 dose* = RP2D) bestimmt werden sollte. Die Studie bestand aus 2 Teilen. Im Part A wurde Ramucirumab mit einer Dosis von 8 mg/kg oder 12 mg/kg intravenös über 60 Minuten alle 2 Wochen 23 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären nicht-ZNS-Tumor verabreicht. Eine maximal tolerierte Dosis (MTD) wurde nicht erreicht. Die RP2D wurde mit 12 mg/kg alle 2 Wochen festgelegt. Im Part B wurde Ramucirumab mit der RP2D 6 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären ZNS-Tumor verabreicht, um die Verträglichkeit in dieser Population zu evaluieren. Ein Ansprechen des Tumors wurde weder in Part A noch in Part B beobachtet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Cyclophosphamid und Vinorelbin wurde im Vergleich zu Cyclophosphamid und Vinorelbin allein in der Studie J1S-MCJV01 (JV01), einer randomisierten, multizentrischen, globalen Phase-2-Studie mit 30 pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen im Alter von 36 Monaten bis 29 Jahren mit rezidiviertem, wiederkehrendem oder refraktärem desmoplastischen klein- und rundzelligen Tumor (*desmoplastic small round cell tumour* = DSRCT) untersucht. Die Randomisierung (2:1) erfolgte stratifiziert nach Stadium bei Rezidiv (metastasierte versus lokal fortgeschrittene Erkrankung). JV01 erfüllte das für die Studie vorgegebene Erfolgskriterium nicht, das eine posteriore Überlegenheitswahrscheinlichkeit (HR < 1) von 99 % erforderte, um die Intervention für erfolgreich zu erklären. Bezogen auf die frequentistische Analyse betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der finalen Analyse 6,75 Monate im experimentellen Arm und 1,71 Monate im Kontrollarm (HR 0,465 [80 % KI: 0,261; 0,827]). Im experimentellen Arm wurden jeweils ein partielles Ansprechen und ein vollständiges Ansprechen festgestellt. Im Kontrollarm wurde ein partielles Ansprechen und kein vollständiges Ansprechen beobachtet. Aufgrund der begrenzten Patientenzahl in dieser Studie ist es nicht möglich, den Schluss zu ziehen, dass der Nutzen der Behandlung mit Ramucirumab die Risiken überwiegt.

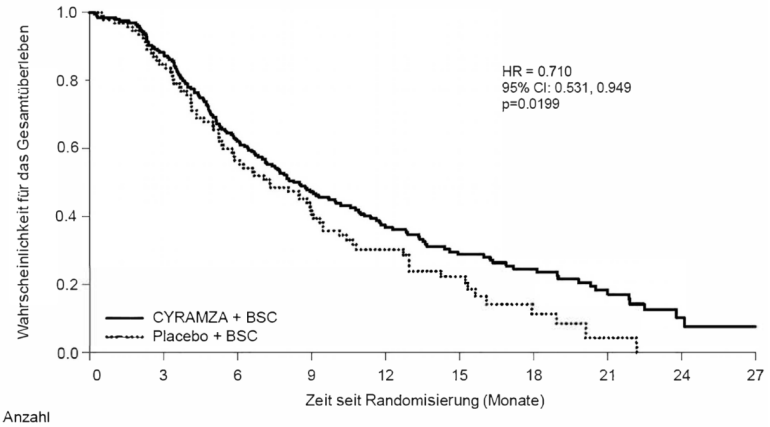
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Gemcitabin und Docetaxel wurde im Vergleich zu Gemcitabin und Docetaxel allein in J1S-MC-JV02 (JV02), einer randomisierten, multizentrischen, globalen Phase-2-Studie mit 23 pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen im Alter von 36 Monaten bis 29 Jahren mit rezidiviertem, wiederkehrendem oder progredientem Synovialsarkom

Tabelle 14: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten der REACH-2-Studie – ITT-Population

	Cyramza n = 197	Placebo n = 95
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratifizierter Log-rank-p-Wert	0,0199	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratifizierter Log-rank-p-Wert	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate (CR + PR)		
ORR (95 % CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-Wert	0,1697	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (*confidence interval*), CR = komplettes Ansprechen (*complete response*), ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*), PR = partielles Ansprechen (*partial response*)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza versus Placebo in der REACH-2-Studie



Gefährdete Anzahl										
CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Placebo + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

(SS), untersucht. Die Randomisierung (2:1) erfolgte stratifiziert nach Stadium bei Rezidiv (metastasierte Erkrankung versus lokal fortgeschritten). Die Studie wurde ohne formale Bewertung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) beendet, da bei der vorläufigen Zwischenanalyse zur *Futility* nicht die vorab spezifizierte 60%ige Konfidenz in der Therapieüberlegenheit (PFS-HR von weniger als 1 für SS) erreicht wurde. Es gab ein partielles Ansprechen und kein vollständiges Ansprechen im experimentellen Arm. Im Kontrollarm wurde kein Ansprechen, weder vollständig noch teilweise, beobachtet.

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 von Ramucirumab. Im Serum von HCC-Patienten lag das geometrische Mittel der C_{min} vor Gabe der zweiten, vierten bzw. siebten Dosis von Ramucirumab bei 23,5 µg/ml (Bereich 2,9 – 76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (Bereich 4,2 – 137 µg/ml) bzw. 60,2 µg/ml (Bereich 18,3 – 123 µg/ml).

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.

Im Serum von Patienten mit NSCLC lag das geometrische Mittel der C_{min} nach einer Gabe von Ramucirumab 10 mg/kg alle 2 Wochen in Kombination mit Erlotinib bei 68,5 µg/ml (Bereich 20,3 – 142 µg/ml) bzw. bei 85,7 µg/ml (Bereich 36,0 – 197 µg/ml) vor Gabe der vierten bzw. siebten Dosis.

Resorption

Cyramza 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 0,015 l/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] ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 – 29 ml/min) mit der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 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 ≤ ULN) ähnlich zu der von Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1,0- bis 1,5-facher oberer Normalwert (ULN) und jeglicher AST oder Gesamtbilirubin ≤ 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.

Kinder und Jugendliche

Die mittlere Spitzenkonzentration betrug 165 µg/ml nach der Gabe von 8 mg/kg (Studie JVDA), 231 µg/ml nach der Gabe von 9 mg/kg (Studie JV02), 238 µg/ml (CV % = 35) nach der Gabe von 12 mg/kg (Studie JV01) bzw. 285 µg/ml (CV % = 26) nach der Gabe von 12 mg/kg Ramucirumab (Studie JVDA). Die C_{trough} betrug an Tag 15 von Zyklus 1 (n = 19) 41,6 µg/ml (CV % = 57) in der Studie JV01 bzw. 48,3 µg/ml (CV % = 41) in der Studie JVDA.

Die Exposition von Ramucirumab bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Kinder > 12 Monate und < 21 Jahre) mit refraktären soliden Tumoren, einschließlich ZNS-Tumoren nach einer einzelnen Gabe oder mehrfachen Gaben von 8 mg/kg oder 12 mg/kg, war vergleichbar zur Exposition bei Erwachsenen. Außerdem war die Ramucirumab-Exposition nach einer 12-mg/kg-Dosis über alle Altersstufen hinweg von > 12 Monate bis < 21 Jahre vergleichbar.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf der PopPK hatten die folgenden Kovariablen keinen Einfluss auf die Ramucirumab-Disposition: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Albumin-Spiegel. Diese und andere untersuchte Faktoren hatten einen Einfluss von < 20 % auf die Ramucirumab-Disposition. Körpergewicht wird als signifikante Kovariable der Ramucirumab-Pharmakokinetik angesehen. Dies unterstützt die auf dem Körpergewicht basierende Dosierungsempfehlung.

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, mit steigenden Ramucirumab-Expositions-Bereichen assoziiert. Auch bei fortgeschrittenem Magenkarzinom, NSCLC mit Krankheitsprogression nach platinbasierter Chemotherapie und mKRK war eine Verbesserung des PFS mit steigender Ramucirumab-Exposition assoziiert.

In der REACH-2-Studie zu HCC wurde für Ramucirumab ein relevanter Zusammenhang zwischen Exposition und Wirksamkeit beobachtet, der zeigte, dass nur Patienten mit einer Exposition über dem Median eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten aufwiesen und diese Expositions-Wirkungs-Beziehung nach Adjustierungen für andere prognostische Faktoren erhalten blieben. Ein Behandlungseffekt auf das PFS wurde nach Gabe von 8 mg/kg Ramucirumab alle 2 Wochen in allen Expositionsbereichen beobachtet. Ein solcher Zusammenhang wurde in der RELAY-Studie für NSCLC mit 10 mg/kg Ramucirumab plus Erlotinib, die alle 2 Wochen verabreicht wurden, nicht beobachtet.

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 RELAY-Studie konnte für die ausgewählten Sicherheitsendpunkte, einschließlich Grad ≥ 3 Hypertonie, Diarrhoe, Proteinurie und akneiformer Dermatitis keine Expositions-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden.

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

In den gepoolten Daten der Studien REACH-2 und REACH (Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml) wurde mehr Grad ≥ 3 Hypertonie mit steigender Ramucirumab-Exposition beobachtet.

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 Wirkungen 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 (E 640)
Polysorbat 80 (E 433)
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 oder 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 Orginalverpackung 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-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.
50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, 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 nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt