

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Juni 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)

veröffentlicht am 1. Juni 2016

Vorgangsnummer 2016-03-01-D-217

IQWiG Bericht Nr. 398

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab (Cyramza®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel zugelassen zur Therapie von Patienten mit lokal fortge-

schrittenen oder metastasierten NSCLC im Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie, unabhängig von der Histologie und unabhängig von definierten genetischen Markern. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ramucirumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
- Docetaxel oder Pemetrexed* - Erlotinib oder Gefitinib (bei aktivierenden EGFR Mutationen) - Crizotinib (bei aktivierenden ALK Mutationen)	gering	Hinweis	<65 Jahre	gering	Beleg
			≥65 Jahre	geringer	Beleg

*nicht beim Plattenepithelkarzinom

Unsere Anmerkungen sind:

- Docetaxel ist als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bei Patienten ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen geeignet. Alternativen im klinischen Alltag für Patienten mit Plattenepithelkarzinom sind Nivolumab oder Afatinib, für Patienten mit Adenokarzinom die Kombination Docetaxel/Nintedanib, Pemetrexed, Erlotinib oder Nivolumab.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (REVEL) sowie eine zweite, nur in Japan durchgeführte Studie (JVCG) mit einem ähnlichen Design. Die japanische Studie halten wir aus methodischen und biologischen Gründen nur für eingeschränkt verwertbar im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland.
- Docetaxel + Ramucirumab führt gegenüber Docetaxel + Placebo zur statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,4 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,76; median 1,5 Monate) sowie zur Steigerung der Remissionsrate.
- Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel. Symptomatik und Lebensqualität wurden durch Ramucirumab nicht signifikant beeinflusst.
- Der vom IQWiG identifizierte Unterschied im Einfluss von Ramucirumab auf die Überlebenszeit zwischen Patienten <65 und ≥65 Jahre beruht nur auf einer Post-Hoc-Analyse. Auch biologisch ist eine solch starre Altersgrenze fragwürdig. Im klinischen Alltag sind heute Allgemeinzustand und Komorbidität entscheidend, nicht das kalendarische Alter.

Ramucirumab ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit Progress während oder nach platinhaltiger Chemotherapie. Die langfristige Positionierung von Ramucirumab im Therapiealgorithmus ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit den anderen neuen Arzneimitteln unklar.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem

Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

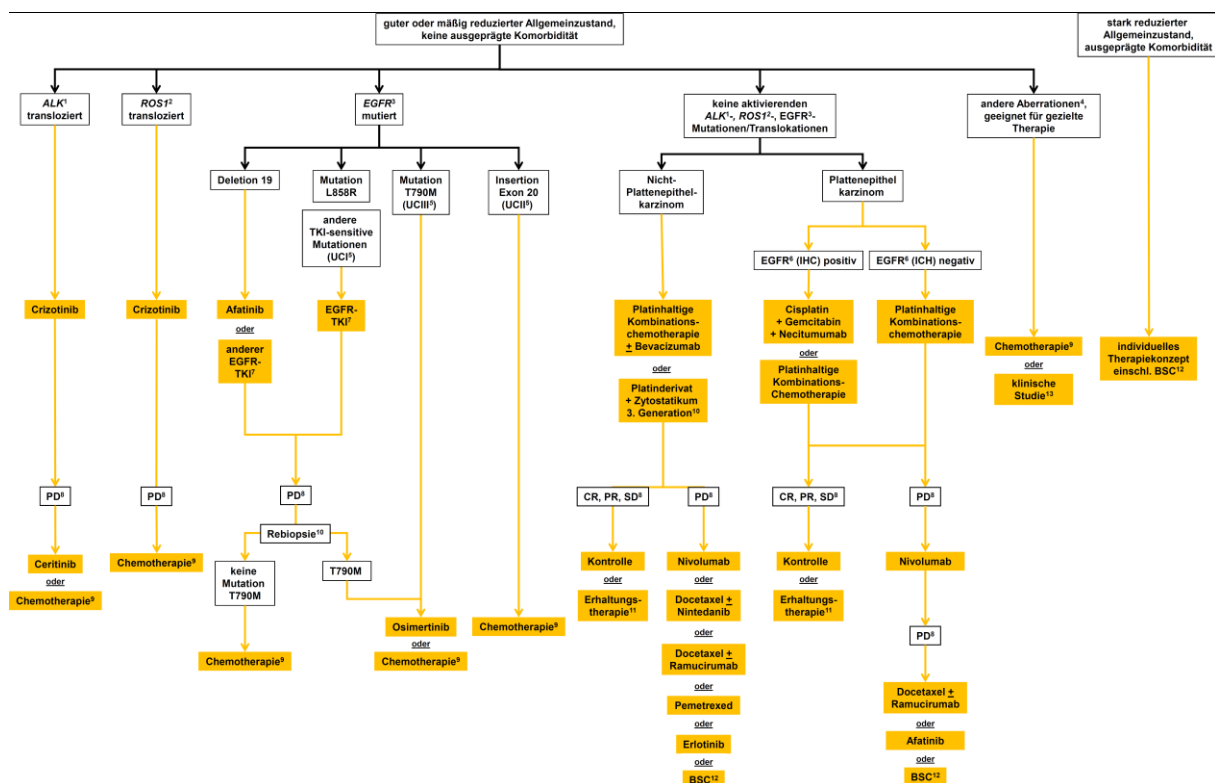
3. Stand des Wissens

Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Das hat sich in den letzten Jahren radikal geändert [2]. In den Zulassungsbestimmungen akzeptierte prädiktive Parameter sind zurzeit

- genetische Aberrationen: aktivierende EGFR Mutationen, aktivierende ALK Mutationen
- Histologie: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [2]



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS¹ – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung

mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹⁰nur bei Adenokarzinom; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen, hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an diesen prädiktiven Markern. Daten randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit NSCLC, bei denen keine gezielte Therapie aktivierender Mutationen indiziert ist, sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge, nach Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Brahmer, 2015 [3]	NSCLC, Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001
Borghaei, 2015 [4]	NSCLC, Nicht-Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	582	12 vs 19 p = 0,02	4,2 vs 2,3 0,92 n. s.	9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,002
Reck, 2014 [5]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	1314	3,3 vs 4,4 n. s.	2,7 vs 3,4 0,79 p = 0,0019	9,1 vs 10,1 0,94 n. s.
Reck, 2014 [5]	NSCLC, Adeno	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	658	3,6 vs 4,7 n. s.	2,8 vs 4,2 0,84 p = 0,019	10,3 vs 12,6 0,83 p < 0,036
Garon, 2014 [6]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucirumab	1253	14 vs 23 p < 0,001	3,0 vs 4,5 0,76 p < 0,0001	9,1 vs 10,5 0,86 p = 0,023
Hosomi, 2015 [7] Dossier	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucirumab	192	22 vs 32 n. s.	4,3 vs 5,3 0,84 n. s.	14,7 vs 16,0 0,77 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;**

Ramucirumab gehört zur Gruppe der antiangiogenetisch wirksamen Substanzen. Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vasculären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist er seit Januar 2015 für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, seit Januar 2016 für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms.

4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat mehrere Subgruppen identifiziert und unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 2. Diese entsprachen auf dem Stand 2014 auch der Differenzialtherapie in der realen Patientenbetreuung. Seitdem haben sich allerdings die Therapieoptionen in der Erst- und der Zweitlinientherapie erheblich geändert. Ein Teil der ZVT entspricht nicht mehr der aktuellen klinischen Behandlungssituation. Unsere Anmerkungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC

Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Unsere Empfehlungen	
		Subtyp	
alle	Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei Plattenepithelkarzinom)	Adenokarzinom	Pemetrexed <u>oder</u> Docetaxel <u>oder</u> Docetaxel + Nintedanib Nivolumab Erlotinib
		Plattenepithelkarzinom	Nivolumab <u>oder</u> Docetaxel <u>oder</u> Afatinib
aktivierende Mutationen EGFR	Erlotinib oder Gefitinib Afatinib (bei Patienten ohne vorhergehende TKI-Therapie)	Mutation T790M andere	Osimertinib Platinhaltige Therapie
aktivierende Mutationen ALK	Crizotinib		Ceritinib

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie REVEL, eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie mit 1235 Patienten. Aus Deutschland wurden 82 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt wurden in einem Peer-Review-Journal

[6], die Auswertung zur Lebensqualität separat in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Das Dossier des pU enthält auch die Daten von JVCG, einer Bridging-Studie zur Bestätigung der Daten von REVEL in Japan [7]. Der pU sieht relevante Unterschiede zu REVEL und nutzt die Ergebnisse von JVCG nicht für seinen Vorschlag zur frühen Nutzenbewertung. Wir sehen relevante Unterschiede zwischen den Studien, die eine Vergleichbarkeit und eine metaanalytische Auswertung in Frage stellen:

- JVCG wurde nur in Japan durchgeführt. Die Ansprechraten auf Docetaxel liegen deutlich höher, auch ist die Gesamtüberlebenszeit deutlich länger als in Deutschland. Diese Unterschiede können tumorbiologische und/oder pharmakogenetische Gründe haben.
- Die Dosierungen von Docetaxel waren unterschiedlich: 75mg/m² in REVEL, 60mg/m² in JVCG.
- Das Design der Studien war nicht identisch: primärer Endpunkt in JVCG war das progressionsfreie Überleben, in REVEL war es das Gesamtüberleben.

Beim ASCO 2015 wurde eine Zwischenanalyse von JVCG nach Auswertung von 160 Patienten vorgestellt [7]. Im Dossier des pU und im Bericht des IQWiG sind 192 Patienten ausgewertet. Es ist unklar, ob das multiple Testen im Design der Studie vorgesehen war und ob es die Qualität der Auswertung einschränkt.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 1,4 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,86. Leider liegen keine Daten zur Postprogressionstherapie vor. Viele Patienten werden auch nach der Zweitlinientherapie mit wirksamen Arzneimitteln behandelt.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde durch Ramucirumab statistisch signifikant um 1,5 Monate verlängert, mit einem Hazard Ratio von 0,76. Eine Schwäche der Auswertung dieses Endpunktes ist, dass der Progress nicht durch zentrale radiologische Auswertung bestimmt wurde.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate / Symptomatik

Die Remissionsrate wurde durch Ramucirumab statistisch signifikant von 14 auf 23% gesteigert. In den Symptomskalen LCSS-FB und ECOG-PS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studienarmen. Eine Schwäche der Auswertung dieses Endpunktes ist auch hier, dass das Ansprechen nicht durch eine zentrale radiologische Auswertung überwacht wurde.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49% vs 39%),

febrile Neutropenie (16% vs 10%), Fatigue (14% vs 10%) und Hypertonie (6% vs 2%). Nebenwirkungen führten bei 18,8% der Patienten im Ramucirumab-Arm zum Therapieabbruch gegenüber 13,3% im Placebo-Arm (p=0,626).

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen LCSS-FB und EQ-5D-VAS erhoben. Bei Studienbeginn lagen Ergebnisse von 78% der Patienten, 30 Tage nach Therapiebeginn bei 48% der Patienten vor. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Anders als der pharmazeutische Unternehmer bewertet das IQWiG die Phase-II-Studie JVCG aus Japan als vergleichbar mit der Zulassungsstudie REVEL, führt eine Metaanalyse durch und erhöht damit die Sicherheit der Aussagekraft seiner Bewertung auf „Beleg“. Unsere Bedenken sind in [Kapitel 4. 2.](#) aufgelistet.

Das IQWiG identifiziert in seinem Bericht das Alter als relevanten Effektmodifikator. Diese Altersgrenze war allerdings nicht präspezifiziert, sondern wurde nach Angaben im Dossier als Post-Hoc-Analyse durchgeführt. Das schränkt die Aussagefähigkeit erheblich ein. Biologisch ist eine solch starre Altersgrenze fragwürdig, im klinischen Alltag sind heute Allgemeinzustand und Komorbidität, nicht aber das kalendarische Alter, entscheidend für eine Differenzialtherapie.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit NSCLC waren bis vor kurzem noch sehr begrenzt. Inzwischen gibt es mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, mit Nivolumab und mit Afatinib gleich mehrere, neue Therapieoptionen.

Docetaxel + Ramucirumab führt gegenüber Docetaxel + Placebo zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens sowie zur Steigerung der Remissionsrate. Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel. Symptomatik und Lebensqualität wurden durch Ramucirumab nicht signifikant verbessert.

Die langfristige Positionierung von Ramucirumab ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit den anderen neuen Arzneimitteln unklar.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
5. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-

- blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 15:143-155, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2)
6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet* 384:665-673, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)
 7. Hosomi Y, Yoh K, Kasahara K et al.: Docetaxel + ramucirumab (DR) versus docetaxel + placebo (D) as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, phase II, double-blind, multicenter trial in Japan. ASCO Annual Meeting 2015, Abstract 8054. <http://meetinglibrary.asco.org/content/147547-156>
 8. Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 93:95-103, 2016. DOI: [10.1016/j.lungcan.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.01.007)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Michael Thomas (Universitätsklinikum Heidelberg, Thoraxklinik, Heidelberg) erarbeitet.

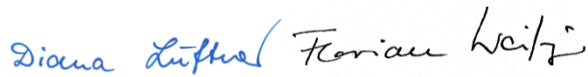
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
 Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
 Löffner
 Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
 Mitglied im Vorstand