

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Juni 2016

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

Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet kolorektales Karzinom)

veröffentlicht am 1. Juni 2016

Vorgangsnummer 2016-03-01-D-216

IQWiG Bericht Nr. 401

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®) in der Zweit- oder Drittlinientherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms ist nach Aflibercept (Zaltrap®) und Regorafenib (Stivarga®) das dritte Verfahren in dieser Indikation. Ramucirumab ist mit einer Kombinationschemotherapie nach dem FOLFIRI-Protokoll (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zugelassen bei Progress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. 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
FOLFIRI (5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan)	gering	Hinweis	Frauen	gering	Hinweis
			Männer	geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung von FOLFIRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT) entspricht nur eingeschränkt den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Empfohlen wird in dieser Behandlungssituation auch die Kombination von FOLFIRI mit antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel, z. B. Aflibercept oder Bevacizumab.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
- Die Hinzunahme von Ramucirumab zur Chemotherapie führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,84; median 1,4 Monate) und einer statistisch signifikanten Verlängerung der mittleren progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; median 1,2 Monate).
- Die Nebenwirkungen von Ramucirumab entsprechen den Substanzklasseneffekten antiangiogenetisch wirksamer Substanzen. Sie führen selten zum Therapieabbruch. Die Nebenwirkungen haben in der Gesamtauswertung keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.
- Ein Unterschied im Einfluss von Ramucirumab auf die Überlebenszeit zwischen Männern und Frauen ist nicht nachvollziehbar, da sich auf der Grundlage des gegenwärtigen biologischen Verständnisses der Angiogenese sich für diesen Unterschied keine Erklärung finden lässt. Ein derartiger Unterschied zugunsten der Frauen ist bei den anderen antiangiogenetisch wirksamen Arzneimitteln beim kolorektalen Karzinom bisher nicht identifiziert worden.

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ist wirksam in der Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. Der Unterschied in der Überlebenszeit ist signifikant. Die Wirksamkeit entspricht in etwa der Wirksamkeit von Aflibercept.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

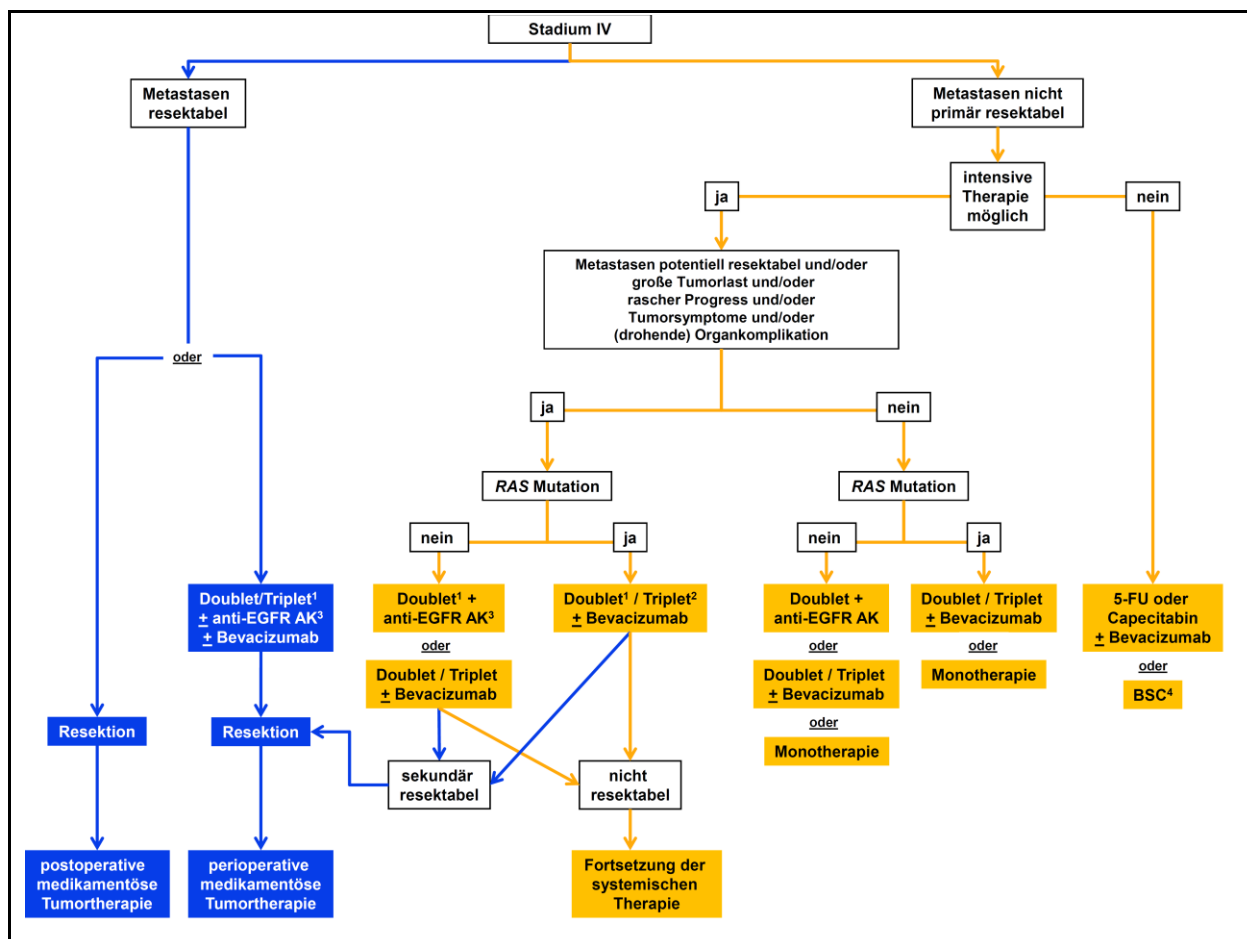
Die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, dem Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapieplanung orientiert sich an den Stadien. In metastasierten Stadien ist eine Kombination aus Chemotherapie und molekularer Wirksubstanz als Standard in der Erstlinientherapie anzusehen. Die Therapieplanung sieht nach Versagen der Erstlinientherapie eine Fortführung mit weiteren Therapieoptionen vor. Insgesamt bis zu 4 Therapielinien sind beim metastasierten kolorektalen Karzinom evidenzgesichert in ihrer sequenziellen Abfolge etabliert.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei 64% [1].

3. Stand des Wissens

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Patienten Fernmetastasen auf, etwa 20% weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine synchrone Metastasierung auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [2, 3, 4]. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [4].

Abbildung 5: Therapiestruktur im Stadium IV [4]



¹ Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan

² Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

³ anti-EGFR AK – Antikörper gegen den EGF Rezeptor

⁴ BSC – Best Supportive Care

Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ. Die palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten supportiver Maßnahmen sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden.

Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel und von Tumorcharakteristika wie dem RAS Status bestimmt. Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden. Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden. Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Therapie gewählt worden sein, kann in der Zweitlinientherapie Bevacizumab oder Aflibercept Einsatz finden. Bei Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann FOLFIRI-Chemotherapie in der Zweitlinientherapie mit einem antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel kombiniert werden, da hierdurch die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert wird. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Patienten mit RAS Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben, sollten in den weiteren Therapielinien einen EGFR-Antikörper erhalten. Bei Patienten, die einen Remissionsdruck aufweisen, sollte die Zweitlinientherapie in einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie bestehen.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie mit FOLFIRI und einem antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Erstautor / Jahr	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Van Cutsem [5]	nach Oxaliplatin	5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan ⁶	5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan + Aflibercept	1226	11,1 ⁶ vs 19,8 p < 0,001	4,67 vs 6,90 0,758 ⁷ p < 0,0001	12,1 vs 13,5 0,817 p = 0,0032
Bennouna [6]	nach Bevacizumab	Chemotherapie nach Wahl des Arztes	Chemotherapie nach Wahl des Arztes (anders als Erstlinie) + Bevacizumab	820	4 vs 5 n. s.	4,1 vs 5,7 0,68 ⁷ p < 0,0001	9,8 vs 11,2 0,81 p = 0,0062
Tabernero [7]	nach Oxaliplatin und Bevacizumab	5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan	5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan + Ramucirumab	1072	12,5 vs 13,4 n. s.	4,5 vs 5,7 0,793 p = 0,0005	11,7 vs 13,3 0,844 p = 0,0219

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Aflibercept wurde im März 2013 von der EMA zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung wurde der Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist die Substanz 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

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie RAISE. Aus Deutschland wurden 44 Patienten, aus Europa 43,8% aller Studienpatienten rekrutiert.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Chemotherapie mit 5Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. FOLFIRI wird auch in Deutschland in dieser Indikation eingesetzt. Alternative wäre die Kombination von FOLFIRI mit Bevacizumab oder mit Aflibercept.

4. 2. Studien

Die Daten der Zulassungsstudie RAISE wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien zur Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde durch Ramucirumab statistisch signifikant um etwa 16% (HR 0,84) verbessert, die mediane Überlebenszeit um 1,4 Monate verlängert. Leider liegen keine Daten zur Postprogressionstherapie vor. Viele Patienten werden auch nach der Zweitlinientherapie mit wirksamen Arzneimitteln wie Regorafenib oder TAS-102 behandelt, so dass ein Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen kann.

Bemerkenswert bei der Zulassungsstudie ist, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die bereits mit Bevacizumab vorbehandelt waren. Darin unterscheidet sich RAISE von der Zulassungsstudie zu Aflibercept, in der nur ein Teil der Patienten mit Bevacizumab vorbehandelt war. Trotzdem wurde eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit in der gesamten Studiengruppe erzielt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der Zulassungsstudie statistisch signifikant um etwa 21% (HR 0,79) verbessert, entsprechend einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 1,3 Monate.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war in beiden Studienarmen niedrig, ohne Unterschiede zwischen Ramucirumab und Placebo. Dieses Ergebnis verwundert nicht angesichts der Tatsache, dass die Patienten bereits mit Bevacizumab vorbehandelt waren. Höhere Remissionsraten werden nur in den Studien beschrieben, in denen der Angiogenesehemmer erstmals in der Zweitlinie eingesetzt wurde [8].

4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Ramucirumab- als im Placeboarm auftraten, waren Neutropenie (38%), Fatigue (12%) und Hypertonie (11%). Hypertonie gehört zu den Substanzklasseneffekten von antiangiogenetisch wirksamen Arzneimitteln. Weitere Nebenwirkungen aus dieser Kategorie in RAISE waren Proteinurie bei 17% der Patienten davon 3% im Grad ≥ 3 , Blutungen bei 44% davon 3% im Grad ≥ 3 und venöse thrombembolische Ereignisse bei 9% der Patienten davon 4% im Grad ≥ 3 .

Bei in etwa vergleichbarem Benefit in Hinblick auf progressionsfreies und Gesamtüberleben lag der Anteil einer Diarrhoe im Grad 3/4 sowie einer Stomatitis im Grad 3 in der Zulassungsstudie zu FOLFIRI-Aflibercept deutlich höher als für die Kombination FOLFIRI-Ramucirumab.

11% der Patienten im Ramucirumab- und 4% der Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die weitere Aufschlüsselung der Studiendaten zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen der Chemotherapie abbrachen. 4% der Patienten brachen explizit die Ramucirumab- und 1% die Placebothherapie ab.

4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde die anerkannten Fragebögen QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren erfreulich hoch. Bei Behandlungsbeginn fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Auch im Behandlungsverlauf zeigte sich keine Verbesserung, jedoch auch keine anhaltende Verschlechterung der globalen Lebensqualität in beiden Studienarmen.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er identifiziert einen signifikanten Unterschied bei der Gesamtüberlebenszeit zwischen Männern und Frauen. Dieser Effekt ist in vergleichbaren Studien mit den antiangiogenetisch wirksamen Arzneimitteln Aflibercept und Bevacizumab bisher nicht aufgetreten, siehe Tabelle 3. Bei Fortsetzung einer Bevacizumab-Therapie [6] über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus zeigt sich sogar ein andersgerichteter, positiver Effekt in der Gruppe der behandelten Männer.

Tabelle 3: Einfluss des Geschlechts auf die Wirksamkeit von angiogenetisch wirksamen Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Erstautor / Jahr	Arzneimittel	Chemotherapie	Männer			Frauen		
			N ¹	HR ²	KI ³	N ¹	HR ²	KI ³
Van Cutsem [5]	Aflibercept	FOLFIRI	718	0,83	0,696-0,989	508	0,776	0,625-0,963
Bennouna [6]	Bevacizumab	flexibel	525	0,73	0,60-0,88	294	0,99	0,77-1,28
Tabernero [7]	Ramucirumab	FOLFIRI	615	0,839	0,711-0,991	457	0,75	0,617-0,912

¹ N - Anzahl Patienten; ² HR - Hazard Ratio; ³ KI – Konfidenzintervall;

Zum jetzigen Zeitpunkt gehen wir mangels einer plausiblen biologischen Begründung davon aus, dass es sich hierbei um einen zufälligen Effekt handelt. In methodischer Hinsicht ist anzumerken, dass die Zulassungsstudie RAISE nicht dazu angelegt war, einen signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachzuweisen.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ist wirksam in der Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits in der Erstlinientherapie eine antiangiogenetische Therapie erhalten haben. Der Unterschied in der Überlebenszeit als primärem Endpunkt ist signifikant. Die Nebenwirkungen entsprechen den inzwischen bekannten Substanzklasseneffekten von angiogenetisch wirksamen Arzneimitteln. Sie beeinflussen die Lebensqualität der Patienten weitgehend nicht und führen selten zum Therapieabbruch.

7. 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. AWMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html>
3. Schmoll HJ, Aderka D, Van Cutsem E et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236
4. Hofheinz RD et al.: Kolonkarzinom, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
5. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 30:3499-3506, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201
6. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 14:29-37, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
7. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 16:499-508, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70273-1
8. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 25:1539-1544, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305

Die Stellungnahme wurde gemeinsam von Vertretern folgender Fachgesellschaften erarbeitet:

DGHO: Prof. Dr. D. Arnold (Lissabon), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Hamburg), Prof. Dr. Ullrich Graeven (Mönchengladbach), Prof. Dr. Hegewisch-Becker (Hamburg), Prof. Dr. B. Wörmann (Berlin)

DGIM: Prof. Dr. T. Sauerbruch (Bonn)

DGVS: Prof. Dr. F. Kolligs (Berlin-Buch), Prof. Dr. T. Seufferlein (Ulm)

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. M. M. Lerch
Geschäftsführender Vorsitzender

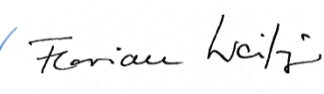
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



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

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. U. Fölsch
Generalsekretär