

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

26. Mai 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Ramucirumab

veröffentlicht am 5. Mai 2015

Vorgangsnummer 2015-02-01-D-150

IQWiG Bericht Nr. 295

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab ist das erste Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Ramucirumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist Ramucirumab zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie bei nicht für eine Paclitaxeltherapie geeigneten Patienten, jeweils nach Vorbehandlung mit einer 5FU- und Platin-haltigen Chemotherapie. Es kann auch nach einer Taxan-haltigen Therapie eingesetzt werden. Ramucirumab hat den Status eines Orphan Drug. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde deshalb vom G-BA nicht festgelegt. Der G-BA hat für die frühe Nutzenbewertung zwei Subgruppen gebildet:

- Kombination mit Paclitaxel
- nicht für eine Kombination mit Paclitaxel geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ausführliche Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens.

Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse von zwei großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vor, eine unter deutscher Studienleitung.
- Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie dieser Patienten sind sehr begrenzt. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine Taxan- oder Irinotecan-haltige Chemotherapie, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand wird Best Supportive Care empfohlen.
- Die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um 1,4 Monate in der Ramucirumab-Monotherapie im Vergleich zu alleiniger supportiver Therapie und um 2,2 Monate durch Paclitaxel + Ramucirumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie ist ein Fortschritt. Der direkte Einfluss von Ramucirumab auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Ramucirumab ist gut verträglich. Häufigste Nebenwirkung ist arterielle Hypertonie, ein Substanzklasseneffekt bei antiangiogen wirksamen Arzneimitteln. Diese Nebenwirkung ist gut überwacht und gut behandelbar. Andere Nebenwirkungen sind selten.
- Der G-BA hat in seinem Bericht keinen Zusatznutzen berechnet. Im Vergleich mit den adäquaten Kontrollarmen der Zulassungsstudien ergibt sich für Ramucirumab ein deutlicher Zusatznutzen.

2. Einleitung

Ösophagus- und Magenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren. In Deutschland wurde die Zahl der neuerkrankten Patienten mit Magenkarzinom für das Jahr 2014 auf 15.300 geschätzt [1]. Für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs fehlen genauere Zahlen, da es häufig zu den Ösophaguskarzinomen gezählt wird. Die Zahl neuerkrankter Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde für das Jahr 2014 auf 6.900 geschätzt. 40-50% werden als Adenokarzinom klassifiziert und sind im unteren Ösophagus lokalisiert. Die Entwicklung der Inzidenz ist bei diesen beiden Tumorentitäten gegenläufig. Während die Inzidenz des Magenkarzinoms seit mehr als 30 Jahren kontinuierlich sinkt, steigt sie für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs an. Männer sind häufiger betroffen.

Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Sie haben insgesamt eine schlechte Prognose. Die relativen 5-Jahresüberlebenszeiten liegen in Deutschland zwischen 25 und 35% [1].

3. Stand des Wissens

Standard der Therapie in lokal begrenzten Stadien ist die vollständige Resektion des Primärtumors einschl. der regionären Lymphknoten [2]. Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen ab dem Stadium uT2 wird die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie empfohlen. Sie führt zur signifikanten Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate. Diese systemische Therapie enthält ein Fluoropyrimidin, d. h. 5FU oder Capecitabin, sowie ein Platinderivat, d. h. Cisplatin oder Oxaliplatin. In der standardsetzenden MAGIC-Studie wurde zusätzlich das Anthrazyklin Epirubicin eingesetzt.

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs kann alternativ zur perioperativen Chemotherapie eine neoadjuvante Radiochemotherapie erwogen werden [2].

In metastasierten Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Eine systemische Chemotherapie in der Erstlinientherapie führte in mehreren, randomisierten Studien bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 2) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens, zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle und zum längeren Erhalt der Lebensqualität [2]. Empfohlen wird eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Kombinationstherapie. Die Zugabe von Docetaxel erreicht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, ist jedoch mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen verbunden. In der Praxis werden heute Modifikationen mit Oxaliplatin und dosisreduziertem Docetaxel (FLOT-Schema) umfänglich eingesetzt.

Eine Erweiterung des Therapiespektrums erfolgte 2010, als die Überexpression von HER2 als prädiktiver Marker für die Wirksamkeit einer Trastuzumab-haltigen systemischen Therapie identifiziert wurde [2]. Diese Erweiterung der Erstlinientherapie betrifft etwa 15-20% der Patienten in Deutschland. Die Kombination der Chemotherapie mit anderen monoklonalen Antikörpern, z. B. gegen den EGF-Rezeptor (Cetuximab, Panitumumab), oder gegen VEGF (Bevacizumab), sowie der Einsatz anderer gezielter Arzneimitteln hat bisher nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs geführt und gilt daher nicht als Standardvorgehen.

Bei Rezidiv oder Refraktärität sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand nach den Empfehlungen der interdisziplinären S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs“ eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten [2].

Wirksame und in Deutschland eingesetzte Substanzen in der Monotherapie sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) und Irinotecan. In drei randomisierten Studien verlängerte eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan oder Docetaxel die Überlebenszeit signifikant gegenüber BSC [3, 4, 5], siehe Tabelle 1. Im randomisierten Vergleich fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Irinotecan und Paclitaxel in der Rezidivsituation [6].

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Während es in der Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom oder kolorektalem Karzinom zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit in Kombination mit Chemotherapie führte, konnte bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom keine klinische Wirksamkeit belegt werden. Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt. Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Zweitlinientherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Thuss-Patience, 2011 [3]		BSC	Irinotecan	40			2,4 vs 4,0 ⁶ 0,48 p = 0,012
Kang, 2012 [4]		BSC	Irinotecan oder Docetaxel	202			3,8 vs 5,3 0,66 p = 0,007
Ford, 2014 [5]		BSC	Docetaxel	168			3,6 vs 5,2 0,67 p = 0,001

Wilke, 2014 [7]	für Paclitaxel geeignet	Paclitaxel + Placebo	Ramucirumab	665	16,1 vs 27,9 p = 0,0002	2,9 vs 4,4 0,635 ⁷ p < 0,0001	7,4 vs 9,6 0,807 p = 0,0169
Fuchs, 2014 [8]	frühes Rezidiv ⁸	Placebo	Ramucirumab	355 1 : 2 randomisiert	2,6 vs 3,4 p = 0,01	1,3 vs 2,1 0,483 p < 0,0001	3,8 vs 5,2 0,776 p = 0,0473
Qin, 2014 [9]	Drittlinie	Placebo	Apatinib	267 1 : 2 randomisiert	0 vs 2,8 p = 0,01	1,8 vs 2,6 0,44 p < 0,0001	4,7 vs 6,6 ⁶ 0,71 p = 0,015

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 Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter oder 4 Monaten nach Erstlinientherapie im metastasierten Stadium;

4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat wegen des Orphan-Drug-Status nach den Vorgaben des AMNOG keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Praxis und nach den Vorgaben der gültigen Leitlinien sind folgende Therapieoptionen zum Vergleich geeignet:

Tabelle 2: Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie von Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Subgruppe	Vergleichstherapie	Anmerkungen
für Taxane geeignet	- Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) - Irinotecan	Die Auswahl zwischen beiden Substanzen ist abhängig von der zu erwartenden Toxizität, dem Einsatz eines Taxans in der Erstlinie und von unter vorherigen Behandlungen aufgetretenen Nebenwirkungen, vor allem einer Polyneuropathie
nicht für Taxane geeignet	- Best Supportive Care - Irinotecan	Irinotecan ist nicht zugelassen für die Therapie des metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, stellt aber einen akzeptierten und verbreiteten Standard vor.

Es gibt keine vergleichenden Studien zu Docetaxel vs Paclitaxel in dieser Indikation. In randomisierten Studien erwiesen sich Irinotecan und Docetaxel als etwa gleich wirksam [4], ebenso Irinotecan und Paclitaxel [6]. In der Praxis gehen wir von gleicher Wirksamkeit aus, sofern kein Taxan in der Erstlinientherapie enthalten war.

4.2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind zwei randomisierte Studien. Charakteristika dieser beiden Zulassungsstudien sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Zulassungsstudien für Ramucirumab in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Studie ¹	Patienten ²	Design ³	Regionen ⁴	Principal Investigator ⁵	Veröffentlichung ⁶
RAINBOW	Zweitlinie, für Taxane geeignet	randomisiert, Placebo-kontrolliert, Vergleichstherapie Paclitaxel 1:1 randomisiert	Asien Australien Europa (auch D ⁷) Amerika (Nord, Süd)	H. J. Wilke, Essen, Deutschland	Lancet Oncology
REGARD	Zweitlinie, für Taxane nicht geeignet	randomisiert, Placebo-kontrolliert, Vergleichstherapie BSC 1:2 randomisiert	Afrika Asien Australien Europa (nicht in D ⁷) Amerika (Nord, Süd, Zentral)	C. S. Fuchs, Boston, USA	Lancet

¹ Studie – Name oder Akronym; ² Patienten – Einschlusskriterien; ³ Design – Konzept der Studie; ⁴ Regionen – geographische Regionen; ⁵ Principal Investigator – Name und Standort; ⁶ Veröffentlichung – Peer Review Journal; ⁷ D - Deutschland;

Die Studienbedingungen sind auf die klinische Behandlungssituation in Deutschland übertragbar. Primärer Endpunkt in beiden Zulassungsstudien war das Gesamtüberleben (Overall Survival).

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In der RAINBOW-Studie wurde die Überlebenszeit im Median um 2,2 Monate (HR 0,81), in der REGARD-Studie um 1,4 Monate (HR 0,78), jeweils gegenüber dem gewählten Kontrollarm verlängert.

4.3.2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem rasch fortschreitenden Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundärer Endpunkte der Zulassungsstudie. In der RAINBOW-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ramucirumab um 1,5 Monate (HR 0,64), in der REGARD-Studie um 0,8 Monate (HR 0,49) verlängert.

4. 3. 2. 2. **Symptomatik / Remissionsrate**

In der RAINBOW-Studie wurde die objektive Remissionsrate von 16,1% im Kontrollarm auf 27,9% im Ramucirumab-Arm gesteigert. In der REGARD-Studie wurde die objektive Remissionsrate nach den Daten des Dossiers von 2,6% im BSC-Arm auf 3,4% im Ramucirumab-Arm gesteigert ($p=0,01$). In der Publikation war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant [6].

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

Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquoten waren in beiden Studien hoch. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Zulassungsstudien mit Ausnahme der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen zugunsten des Ramucirumab-Arms in der RAINBOW-Studie.

4. 3. 3. **Nebenwirkungen**

Die einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war arterielle Hypertonie. Die Hypertonie tritt auch in anderen Indikationen unter Therapie mit Ramucirumab auf. In der Kombination mit Paclitaxel beim metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde sie bei 14% der Patienten im CTCAE Grad 3 dokumentiert. Weitere schwere, häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

5. **Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind sehr begrenzt. Ramucirumab führt in Kombination mit Paclitaxel zu einer mittleren Verlängerung der Überlebenszeit um 2,2 Monate, in der Monotherapie gegenüber BSC um 1,4 Monate. In dieser Tumorentität ist das durchaus ein klinisch relevanter Fortschritt, der in den letzten Jahren mit keiner anderen Substanz erzielt wurde. Ramucirumab führte auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die klinische Symptomatik ist gering. Insgesamt erschien die Therapie mit Ramucirumab relativ gut verträglich, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination. Die Hauptnebenwirkung der arteriellen Hypertonie ist gut überwachbar und medikamentös gut beherrschbar.

Auch wenn der G-BA aufgrund der Zulassung von Ramucirumab als Orphan Drug keine Vergleichstherapie festlegt und den Nutzen nicht quantifiziert hat, ergibt sich im Vergleich mit den adäquaten Kontrollarmen der Zulassungsstudien ein deutlicher Zusatznutzen bei weniger fitten und/oder nicht taxan-geeigneten Patienten (Ramucirumab Monotherapie) oder bei fitten (und taxan-geeigneten) Patienten (Ramucirumab plus Paclitaxel). Da ein Vergleich von Ramucirumab in der Zweitlinie gegen eine Chemotherapie wie z.B. Docetaxel oder Irinotecan nicht vorliegt, ist in der Praxis der Einsatz von Ramucirumab als Monotherapie auch in der Drittlinientherapie gerechtfertigt.

6. **Literatur**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Magenkarzinom – Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. AWMF S3 Leitlinie 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
3. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al.: Survival advantage for irinotecan versus

- best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 47: 2306-2314, 2011. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002)
4. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al.: Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus Best Supportive Care with best supportive care alone. J Clin Oncol 30, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.39.4585](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585)
 5. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
 6. Wilke HJ, Muro K, van Cutsem E et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 1224-1235, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
 7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 383:31-39, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
 8. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. J Clin Oncol 31: 4438 – 4444, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.5805](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805)
 9. Qin S et al.: Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstract 4003). <http://meetinglibrary.asco.org/content/125661-144>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. S.-E. Al-Batran (Zentrum Krankenhaus Nordwest, Institut für klinisch-onkologische Forschung und Zentrum für gastrointestinale Tumore, Frankfurt), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig) und PD Dr. P. Thuss-Patience (Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow-Klinikum, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär