

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. Juni 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab, Nr. 401, A16-10, Version: 1.0, Stand: 30.05.2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen (1).</p> <p>Bei ca. 35 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK) sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen nachweisbar (2). Nur maximal 15–20 % der synchronen oder metachronen Metastasen können in kurativer Intention reseziert werden (2).</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem (m) KRK, die eine Erstlinientherapie auf der Basis von 5-Fluorouracil (5-FU)/Leukovorin (LV) und Oxaliplatin (FOLFOX) (oder Capecitabin/Leukovorin und Oxaliplatin (CapeOx)) + Bevacizumab oder Afibercept erhalten haben, werden aktuell folgende Therapieoptionen als Zweitlinientherapie empfohlen (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine, evtl. in Kombination mit Cetuximab (4) oder Panitumumab (5) bei RAS-Wildtyp (monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR) gerichtet sind)• Mitomycin C + Fluoropyrimidin <p>Ramucirumab (RAM) ist ein monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (VEGF Rezeptor-2) hemmt und damit in die Tumorangio-genese eingreift (6).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung S. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für FOLFIRI + RAM bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin (Zweitlinientherapie) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA FOLFIRI festgelegt.</p> <p>Diese ZVT ist jedoch nicht mehr zeitgemäß.</p> <p>Aus heutiger Sicht sollten die Patienten bei RAS-Wildtyp zusätzlich mit Cetuximab (4) oder Panitumumab (5) behandelt werden (s. o.).</p> <p>Da sich die ZVT an der vorliegenden Studie orientiert (Rekrutierungsbeginn der Zulassungsstudie: 2010 (7)), ist es schwierig, den therapeutischen Stellenwert von RAM beim mKRK im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu beurteilen.</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung S. 10	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In das Bewertungsverfahren wurde die zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie RAISE eingeschlossen (7).</p> <p>Unsicherheiten bei den Ergebnissen, aber auch Kritikpunkte an der RAISE-Studie (siehe Seiten 4–10) erschweren aus Sicht der AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens von RAM.	
IQWiG Dossierbe- wertung S. 13, 15, 17	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>In die RAISE-Studie wurden nur jüngere Patienten eingeschlossen (mittleres Alter bei Einschluss in die Studie – also nach den vorangegangenen Therapien – 60,4 Jahre im RAM-Arm bzw. 60,5 Jahre im Placebo-Arm). Dies entspricht nicht dem in epidemiologischen Krebsregistern beschriebenen mittleren Erkrankungsalter von Patienten mit mKRK (72 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen (1)) und spiegelt deshalb das im Versorgungsalltag behandelte Patientenkollektiv unzureichend wider.</p> <p>Das Gleiche gilt im Weiteren für den Ausschluss von Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von > 1. Es wurden somit nur Patienten in gutem Allgemeinzustand eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den beiden Armen und war im RAM-Arm mit im Mittel 25,9 Wochen länger als im Placebo-Arm (23 Wochen im Mittel).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="145 529 273 689">IQWiG Dossierbe- wertung S. 18–28, 30, 32, 37–41</p> <p data-bbox="145 1027 273 1107">Dossier pU, Modul 4A, S. 142</p>	<p data-bbox="291 545 698 577"><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p data-bbox="291 593 1180 826">Die AkdÄ sieht wie das IQWiG die Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen als entscheidend an und teilt die Bedenken bezüglich der verkürzten und ungleichen Beobachtungszeiten (Behandlungsdauer + 30 Tage) für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und Lebensqualität. Dies beeinträchtigt die Aussagefähigkeit der in der RAISE-Studie erhobenen Ergebnisse.</p> <p data-bbox="291 849 1180 1114">Anders als das IQWiG sieht die AkdÄ die Operationalisierung der Endpunktgruppe Nebenwirkungen. Hier hat das IQWiG die Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) übernommen und schwerpunktmäßig die „Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses“ für die jeweiligen Endpunkte ausgewertet. Für die Beurteilung der Nebenwirkungen und somit des Schadens sollten aus Sicht der AkdÄ vielmehr die kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen in den jeweiligen Schweregraden analysiert werden.</p> <p data-bbox="291 1136 1180 1369">Obwohl in der Originalpublikation (7) diese Daten ausführlich dargestellt werden, wie es nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft heute üblich ist, beschreibt der pU diese Daten im Dossier nur kurz: „[...] war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (35,7 % vs. 31,1 % im Placebo+FOLFIRI-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 (79,0 % vs. 62,3 %) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (29,1 % vs.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 65</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 172</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 91</p>	<p>13,3 %) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm erhöht.“</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Es zeigte sich ein im Median um 1,4 Monate längeres OS im RAM-Arm (13,3 Monate im Median) gegenüber dem Placebo-Arm (11,7 Monate im Median). Dieser geringe Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,022, Hazard Ratio (HR) 0,84 (95 %-Konfidenzintervall (CI) 0,73–0,98)).</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigt das IQWiG eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt OS auf.</p> <p>In der IQWiG-Bewertung wird jedoch die Tatsache nicht berücksichtigt, dass sich in der im Protokoll vorab spezifizierten Subgruppenanalyse des OS nach geografischer Region bei den in Europa randomisierten Patienten (die größte Patientengruppe mit 43,8 %) kein statistisch signifikanter Vorteil zeigte (HR 0,893; 95 %-CI 0,724–1,103) ((8), S. 36, 47, 48).</p> <p>Der pU geht auf diese Daten im Dossier nicht ein, obwohl sie dargestellt werden. Stattdessen wird postuliert, dass eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext möglich ist auf der Basis einer Post-hoc-Analyse von „in deutschen Zentren eingeschlossene Patienten vs. den Rest der Welt“. Diese Analyse ergibt zudem aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikante Ergebnisse. „Auch in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 172	<p>sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,5066$). Der Vorteil im Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt lag im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95 %-CI] 0,862 [0,746–0,997]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fiel mit einem HR [95 %-CI] von 0,651 [0,324–1,308] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.“</p> <p>Allerdings schließt hier das CI für „Patienten aus dem Rest der Welt“ beinahe die 1 mit ein (0,997) und bei Betrachtung des Forestplot auf S. 172 des Modul 4A fällt auf, dass nur in der Patientenpopulation, die in Nordamerika randomisiert wurde, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil existierte .</p> <p>Bezüglich der Effektmodifikation durch das Geschlecht zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI für Frauen. Für Männer zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.</p> <p>Für Endpunkte der Endpunktgruppe „Morbidität“ bestand ebenfalls</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.</p> <p>Für die Endpunkte Appetitverlust und Verstopfung ergab sich ein geringerer Nutzen im RAM-Arm bei Männern und kein Unterschied bei Frauen.</p> <p>Für den Endpunkt Fatigue fand sich ein geringerer Nutzen im RAM-Arm bei beiden Geschlechtern.</p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö, Dyspnoe und Schlaflosigkeit bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen bestand ein Vorteil für Patienten < 65 Jahre mit ECOG-PS 0 im RAM-Arm.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Für Endpunkte der Endpunktgruppe „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bestand ebenfalls eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, emotionale Funktion und Rollenfunktion zeigte sich für Männer im RAM-Arm ein geringerer Nutzen, während es bei Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Endpunkte kognitive Funktion und soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Anhand der vorhandenen Sicherheitsdaten lässt sich sagen, dass schwerwiegende (SUE) und schwere (CTCAE Grad ≥ 3) Nebenwirkungen und auch Therapieabbrüche aufgrund von Toxizitäten im RAM-Arm häufiger waren als im Placebo-Arm, was auf einen höheren Schaden im RAM-Arm hindeutet. Es wären aber ausführliche Daten zu den kumulativen Inzidenzen der jeweiligen Nebenwirkungen und deren Schweregrade notwendig, um das Ausmaß sicher zu beurteilen.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es besteht ein geringer Überlebensvorteil für Frauen nach einer Therapie mit FOLFIRI + RAM im Vergleich zu FOLFIRI alleine, während bei Männern kein Überlebensvorteil vorliegt.</p> <p>Auf der anderen Seite existieren mehrere negative Effekte in den anderen Endpunktgruppen, vor allem bei Männern, bei welchen ein geringerer Nutzen einer Therapie von FOLFIRI + RAM vorliegt.</p> <p>Für eine endgültige Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind darüber hinaus weitere Daten notwendig.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten bei den eingereichten Daten sieht die AkdÄ zum vorliegenden Zeitpunkt den Zusatznutzen von FOLFIRI + RAM für die Indikation „erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin“ als nicht belegt an gegenüber FOLFIRI. Es besteht womöglich sogar ein höherer Schaden. Die AkdÄ schlägt vor, den Beschluss zu befristen. Es ist aus Sicht der AkdÄ notwendig, die Daten zu den Analysen nach geografischer Region gründlich zu bewerten. Außerdem müssen die ausführlichen Daten zur Sicherheit eingereicht und beurteilt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile. 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie kolorektales Karzinom (Langversion). Version 1.1; AWMF-Registernummer: 021/007OL, Stand: August 2014.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer: www.nccn.org. Version 2.2016. Fort Washington; Stand: 24. November 2015.
4. Merck KGaA: Fachinformation "Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung". Stand: Juni 2014.
5. AMGEN GmbH: Fachinformation "Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat". Stand: März 2015.
6. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2016.
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* 2015; 16: 499-508.
8. European Medicines Agency (EMA): Cyramza® - Ramucirumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203170.pdf. EMA/CHMP/69143/2016 Procedure No. EMEA/H/C/002829/II/0004. Stand: 17. Dezember 2015.