

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Ramucirumab
Neues Anwendungsgebiet: NSCLC,
Kombination mit Erlotinib**

Berlin, den 5. Juni 2020

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet [NSCLC, Kombination mit Erlotinib]) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 912,

Auftrag: A20-13, Version 1.0, Stand: 13.05.2020

https://iqwig.de/download/A20-13_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-02-15-D-515:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/523/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Kritik an der Studie	5
Eingeschlossene Endpunkte	5
Mortalität/OS	6
Morbidität.....	6
Nebenwirkungen	6
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)Text	6
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7
Ödem peripher	7
Abbruch wegen UEs	7
Todesfälle unter Therapie oder bis zu 30 Tage nach Therapieende wegen UEs	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Ramucirumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2). Es wurde unter anderem für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(Epidermal-Growth-Factor-Receptor = EGFR)-Mutationen in Kombination mit Erlotinib zugelassen (1). In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung geht es um die Bewertung der Kombination Ramucirumab + Erlotinib in der zuvor genannten Indikation.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die ZVT wie folgt festgelegt [IQWiG-Dossierbewertung, S. 3, S. 8–9]

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
2	nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ol style="list-style-type: none"> 1) Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib 2) Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) 3) Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) 4) Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und 5) Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

In diesem sich hinsichtlich verfügbarer Therapieoptionen schnell wandelnden Feld der Onkologie erscheint die ZVT für diese Fragestellung nicht mehr zeitgemäß, jedoch ist die Diskussion bezüglich des Ranges der Substanzen für die Erstlinientherapie in dieser

Indikation nicht abgeschlossen. Wünschenswert wäre Osimertinib als Komparator gewesen (2). Dennoch kann die AkdÄ der festgelegten ZVT zustimmen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat nur Daten für Fragestellung 1 vorgelegt. Damit gilt für Fragestellung 2 ein Zusatznutzen als nicht belegt. Im Folgenden wird auf die vorhandenen Daten zu Fragestellung 1 eingegangen.

Kritik an der Studie

In die Nutzenbewertung wurde die für die Zulassung relevante, multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III „RELAY“ zum Vergleich von Ramucirumab + Erlotinib (RE) vs. Placebo + Erlotinib (PE) eingeschlossen (3). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 4–6, 10–18]

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit rezidivierter metastasierter Erkrankung durften in die Studie eingeschlossen werden, sofern die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie \geq 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen wurde.

Insgesamt wurden weltweit 449 Patientinnen und Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit RE (N = 224) oder einer Behandlung mit PE (N = 225) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser wurde als nicht patientenrelevanter Endpunkt vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Eingeschlossene sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), Symptomatik, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen. Die AkdÄ stimmt sowohl dem Ausschluss von PFS aus der Bewertung als auch der Auswahl der eingeschlossenen Endpunkte durch das IQWiG zu.

Es wurden in die Studie nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Mehr als drei Viertel der Patientinnen und Patienten waren asiatischer Abstammung, überwiegend Nie-Raucher und zudem waren 63 % weiblich. Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an in Bezug auf die Nachbeobachtungszeiten. Diese waren für die Endpunkte Morbidität (Symptomatik, Testinstrument: Lung Cancer Symptom Score Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI); Gesundheitszustand, Testinstrument: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)) und Nebenwirkungen mit 30 Tagen nach Behandlungsende zu kurz.

Eingeschlossene Endpunkte

Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkten zu. Es wird auf die ausführliche Darstellung der Ergebnisse in der IQWiG Dossierbewertung verwiesen. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 5–6, 21–25]

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit kann die AkdÄ der Operationalisierung „mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ nicht zustimmen.

Für die adäquate Bewertung von Nebenwirkungen ist aus klinischer Sicht eine Analyse kumulativer Inzidenzen der Nebenwirkungen erforderlich. Eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist aus mehreren Gründen nicht zielführend. Weiterhin wurde diese Operationalisierung nicht präspezifiziert. Im Studienprotokoll sind alleinig folgende Parameter präspezifiziert ((4), S. 97):

„12.2.14.2.Part B: All patients enrolled in the study and treated with at least 1 dose of study treatment will be evaluated for safety. Safety analyses will include summaries of the incidence of AEs by maximum NCI-CTCAE v 4.0 grade that occur during the study treatment period or within approximately 30 days after the decision is made for discontinuation from study treatment. Additionally, the following safety-related outcomes will be summarized:

- Study treatment discontinuations due to AEs
- Deaths during the study treatment period or within 30 days after the decision is made to discontinue study treatment
- AEs, TEAEs, and SAEs during the study treatment period or within 30 days after the decision is made to discontinue study treatment
- Hospitalizations and transfusions during the study treatment period or within 30 days after the decision is made to discontinue study treatment
- Select concomitant medications, including growth factors (ery-throid growth factors, G-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), antiemetics, CYP3A4 inducers and inhibitors, and antibiotics, during the study treatment period or within 30 days after the decision is made to discontinue study treatment.“

Somit kann die obengenannte Operationalisierung allenfalls als post-hoc explorativ angesehen werden, was die Aussagekraft stark mindert. Es werden hier deshalb nur die kumulativen Inzidenzen bewertet, so wie im Protokoll präspezifiziert.

Mortalität/OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- RE-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. n. e. PE-Arm; Hazard Ratio (HR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,53–1,30); p = 0,421

Für den Endpunkt OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Nebenwirkungen

(kumulative Inzidenzen: Anteil Patienten mit Ereignis)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)Text

- RE-Arm 29,4 % vs. 20,9 % PE-Arm

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

- RE-Arm 71,9 % vs. 53,8 % PE-Arm
 - Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3): RE-Arm 7,2 % vs. 1,3 % PE-Arm
 - Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3): RE-Arm 23,5 % vs. 5,3 % PE-Arm

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- RE-Arm 17,2 % vs. 6,7 % PE-Arm

Ödem peripher

- RE-Arm 22,6 % vs. 4,4 % PE-Arm

Abbruch wegen UEs

- RE-Arm 12,7 % vs. 10,7 % PE-Arm

Dies bezieht sich jedoch auf den Abbruch der gesamten Studienmedikation.

Die Abbruchrate von Ramucirumab vs. Placebo unter Beibehaltung von Erlotinib beträgt 33,0 % vs. 15,1 % ((5), EPAR S. 86).

Todesfälle unter Therapie oder bis zu 30 Tage nach Therapieende wegen UEs

- RE-Arm 6 vs. 0 PE-Arm

Im EPAR ((5) S. 75, Tab. 38) wird im PE-Arm kein durch UE ausgelöster Todesfall angegeben. Hingegen werden im RE-Arm sechs UEs als primäre Todesursache berichtet, davon wird nur einer (Hämatothorax) als „related to study treatment“ eingeordnet. Fünf weitere Todesfälle (1 „pneumonia“, 1 „pneumonia bacterial“, 1 „renal failure“, 1 „encephalitis influenza“, 1 „lymphoma“) wurden nicht als therapiebezogen eingeordnet. Angesichts der 2,6-fach höheren Rate schwerer Infektionen im RE-Arm erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die drei infektionsbedingten Todesfälle therapieunabhängig aufgetreten sind. Auch beim akuten Nierenversagen bleiben Zweifel an einem therapieunabhängigen Auftreten. Eine deutlich höhere Therapiemortalität im RE-Arm ist möglich und es sollten weitere Daten hierfür vorgelegt werden.

Außerdem müssen Todesfälle wegen UE als Endpunkt stets im Dossier des pU angegeben werden und leicht auffindbar sein.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Trotz fehlenden Cross-overs besteht kein nennenswerter Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Therapiearmen. Darüber hinaus führt auch das längere PFS zu keiner Verbesserung der Morbidität und des Gesundheitszustandes, sodass keine patientenrelevanten Vorteile für die Kombination von Ramucirumab mit Erlotinib ableitbar sind. Die Toxizität ist im RE-Arm jedoch beträchtlich höher und bedingt einen insgesamt höheren Schaden.

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG und stimmt der Bewertung zu, dass ein geringerer Nutzen für die Kombination Ramucirumab + Erlotinib bei nicht vorbehandelten

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R vorliegt.

Fazit

Für Fragestellung 1 ergibt sich für die Kombination Ramucirumab + Erlotinib ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** gegenüber der ZVT Erlotinib.

Für Fragestellung 2 wurden keine Daten eingereicht, ein **Zusatznutzen** wurde damit **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2020.
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382: 41-50.
3. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al.: Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1655-1669.
4. Eli Lilly and Company: Protocol I4T-MC-JVCY(f): A multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/48/NCT02411448/Prot_000.pdf (letzter Zugriff: 4. Juni 2020). Indianapolis, Indiana (USA), 23. April 2018.
5. European Medicines Agency (EMA): Cyramza® - Ramucirumab: CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). Amsterdam, 12. Dezember 2019.