



(18910) VECTIBIX, Amgen Switzerland AG **Änderung der Limitation in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2016**

1 Zulassung Swissmedic

Für VECTIBIX wurde von Swissmedic per 23. März 2016 **neu** folgende Indikationserweiterung zugelassen:

VECTIBIX ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp

- **in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.**
- *in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).*
- *als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Das kolorektale Karzinom (colorectal cancer, CRC) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergeht. Während 20 bis 25% der Patienten bei Diagnosestellung bereits Metastasen aufweisen, entwickeln sich Metastasen bei bis zu 50% aller Patienten, von denen die meisten daran sterben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 5 bis 15% bei CRC-Patienten mit gestreuter metastasierender Erkrankung (mCRC).

Panitumumab (VECTIBIX) ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der sich mit hoher Affinität und Spezifität an den EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bindet und kompetitiv die Rezeptor-Autophosphorylierung hemmt. Panitumumab ist in der Erstlinien-Therapie seit 2014 bereits in Kombination mit FOLFOX (Oxaliplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin) zugelassen. Aktuell geht es um die Erweiterung der Limitierung mit der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Leucovorin und 5-FU).

Die Zulassungsinhaberin hat drei Studien eingereicht, die die Wirksamkeit in Abhängigkeit des KRAS-Status untersuchten (KRAS-Mutation oder KRAS-Wildtyp). Später durchgeführte Biomarkeranalysen wiesen nach, dass weitere aktivierende Mutationen neben KRAS ein mangelndes Ansprechen auf EGFR-Inhibitoren voraussagen (vorher: nur Bestimmung von Mutationen auf KRAS Exon 2; jetzt zusätzlich: KRAS Exon 3,4 und NRAS-Mutationsstatus). „RAS-Wildtyp“ im Label schliesst alle Mutationen aus, die mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert sind. Bei den eingereichten Studien wurden die Resultate nachträglich zusätzlich hinsichtlich des RAS-Tumorstatus untersucht. Vorliegend werden nur die Resultate zum RAS-Status präsentiert.

Studie 1 – Köhne CH et al.

First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138:65-72

→ **Retrospektive Zusatzanalyse bzgl. RAS-Status: Abstract 2130, Karthaus M et al., Poster presented at: European Cancer Congress Meeting; September 2015, Vienna, Austria**

Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase II Studie zu Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit mCRC (N=154).

Es wurde eine vordefinierte, retrospektive Subgruppenanalyse von 143 der 154 Patienten mit KRAS (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt, in welcher Tumorproben dieser Patienten auf zusätzliche RAS-Mutationen untersucht wurden. Die Inzidenz dieser zusätzlichen RAS-Mutationen (KRAS Exons 3, 4 und NRAS Exons 2, 3, 4) in der KRAS (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 10%.

Resultate der vordefinierten, retrospektiven Zusatzanalyse hinsichtlich des RAS-Tumorstatus:

Primärer Endpunkt	RAS-Wildtyp (N=69) Panitumumab+FOLFIRI	RAS-Mutation (N=74) Panitumumab+FOLFIRI
ORR (objektive Ansprechrate)	58.8%	41.1%

Sekundäre Endpunkte	RAS-Wildtyp (N=69) Panitumumab+FOLFIRI	RAS-Mutation (N=74) Panitumumab+FOLFIRI
Mediane Ansprechdauer	13.0 Monate	5.8 Monate
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)	11.2 Monate	7.3 Monate
	HR 0.37 (95% CI 0.24-0.58)	
Medianes Gesamtüberleben (OS)	NE (NE-NE)	NE (12.6-NE)
	HR 0.42 (95% CI 0.15-1.23)	
Mediane Dauer bis zur Krankheitsprogression	13.2 Monate	7.3 Monate

Studie 2 – Abad A et al.

Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: The PLANET study

Poster presented at the 2014 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 30-June 3, 2014, Chicago, USA; Abstract # 3560

Die Studie war konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Verabreichung von Panitumumab zur Standardchemotherapie (FOLFOX4 oder FOLFIRI) als Erstlinien-Behandlung bei KRAS-Wildtyp-Patienten mit CRC und mit auf die Leber beschränkten Metastasen zu beurteilen.

Die PLANET-Studie war eine multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie der Phase II mit zwei Parallelgruppen (Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu Panitumumab in Kombination mit FOLFOX4).

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder Panitumumab plus FOLFOX4 oder Panitumumab plus FOLFIRI alle zwei Wochen.

Die Ergebnisse wurden ebenfalls retrospektiv gemäss dem RAS-Tumorstatus analysiert. Resultate der retrospektiven Analyse:

Primärer Endpunkt	RAS-Wildtyp Panitumumab + FOLFIRI (N=26)	RAS-Wildtyp Panitumumab + FOLFOX4 (N=27)
ORR	73.1%	77.8%

Sekundäre Endpunkte	RAS-Wildtyp Panitumumab + FOLFIRI (N=26)	RAS-Wildtyp Panitumumab + FOLFOX4 (N=27)
Medianes PFS	14.8 Monate	12.8 Monate
	HR 0.86 (0.47-1.56)	
Medianes OS	45.8 Monate	39.0 Monate
	HR 0.97 (0.41-2.28)	

Studie 3 – Peeters M et al.

Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28:4706-13

→ **Retrospektive Zusatzanalyse bzgl. RAS-Status:** Peeters M et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a Phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2015

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase III Studie. Die primäre Zielsetzung bestand in der Beurteilung des Behandlungseffekts von Panitumumab plus FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI alleine als Zweitlinien-Behandlung bei Patienten mit mCRC und KRAS-Wildtyp-Tumoren und auch bei Patienten mit KRAS Mutationstumoren.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert zu Panitumumab plus FOLFIRI oder FOLFIRI alleine. Die Patienten erhielten Panitumumab in Dosen von 6 mg/kg und FOLFIRI-Chemotherapie oder FOLFIRI alleine alle zwei Wochen bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit.

Insgesamt wurden 1186 Patienten (591 zu Panitumumab plus FOLFIRI, 595 zu FOLFIRI alleine) randomisiert. Der RAS-Status wurde bei 1014 von 1186 Patienten (85%) bestimmt.

In der vordefinierten, retrospektiven Zusatzanalyse nach RAS-Tumorstatus führte die zusätzliche Verabreichung von Panitumumab zu FOLFIRI zu einer signifikanten Verbesserung des PFS im Vergleich zu FOLFIRI alleine:

	RAS-Wildtyp Panitumumab + FOLFIRI (N=208)	RAS-Wildtyp nur FOLFIRI (N=213)
Medianes PFS	6.4 Monate	4.6 Monate
	HR 0.70 (95% CI 0.54-0.91) p=0.007	
Medianes OS	16.2 Monate	13.9 Monate
	HR 0.81 (95% CI 0.63-1.03) p=0.08	

Zusammenfassung der Resultate

Bei den Studien 1 und 2 handelt es sich um Phase II Studien, welche die Wirksamkeit in der Erstlinientherapie untersuchten.

In Studie 1 wurden die Patienten mit Panitumumab + FOLFIRI behandelt. Die Subgruppenanalyse bzgl. des RAS-Status hat aufgezeigt, dass die ORR bei Patienten mit RAS-Wildtyp höher ist als bei Patienten mit RAS-Mutation (58.8% vs. 41.1%). Ansprechdauer und PFS war bei Patienten mit RAS-Wildtyp ebenfalls höher. Das mediane OS wurde nicht erreicht, es zeigte sich aber ein deutlicher Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben (HR 0.42).

Studie 2 vergleicht die Wirksamkeit der Kombinationstherapien Panitumumab + FOLFIRI versus Panitumumab + FOLFOX. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die ausschliesslich Lebermetastasen aufwiesen. PFS, ORR und OS bewegen sich bei den beiden Kombinationstherapien in der gleichen Grössenordnung.

In Studie 3 (Phase III) wurde die Zweitlinientherapie untersucht. Es wurde der Behandlungseffekt von Panitumumab plus FOLFIRI versus FOLFIRI alleine verglichen. Die zusätzliche Verabreichung von Panitumumab zu FOLFIRI führte zu einer signifikanten Verbesserung des PFS im Vergleich zu FOLFIRI alleine. Die Differenz im OS war nicht statistisch signifikant.

Beurteilung des BAG

Das BAG stützt sich bei der Beurteilung des Kriteriums der Wirksamkeit, wenn möglich, auf kontrollierte Studien, welche in der beantragten Indikation durchgeführt wurden. Vorliegend liegen zur Beurteilung der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI zwei Phase II Studien vor, welche folgende Hauptaussagen erlauben:

- Das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben waren bei Patienten mit RAS-Wildtyp besser als bei Patienten mit RAS-Mutation, wobei das mediane OS noch nicht erreicht wurde.

- Bei Patienten die ausschliesslich Lebermetastasen aufweisen, konnte in Studie 2 gezeigt werden, dass die beiden Kombinationen Panitumumab/FOLFIRI und Panitumumab/FOLFOX ein ähnliches Ansprechen zeigen. Es fehlt allerdings eine Publikation dieser Resultate in einer Peer-Review-Zeitschrift.

In den Guidelines werden für Cetuximab und Panitumumab die gleichen Empfehlungen gemacht und die Kombination Panitumumab/FOLFIRI scheint bereits implementiert zu sein:

- DGHO (Jan. 2016): Beim RAS-Wildtyp wird eine Kombination von Fluoropyrimidinen + entweder Oxaliplatin oder Irinotecan zusammen mit einem Anti-EGFR-AK und/oder Bevacizumab empfohlen oder allenfalls eine Monotherapie
- NCCN (Version 2.2016): Sowohl FOLFOX + Cetuximab oder Panitumumab wie auch FOLFIRI + Cetuximab oder Panitumumab werden bei Patienten mit KRAS/NRAS-WT-Gen, welche eine intensive Therapie erhalten können, gleichermassen empfohlen (sowohl beim Colon Cancer wie auch Rectal Cancer)
- ESMO (2016): Es werden grundsätzlich EGFR-Inhibitoren in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI in der Erstlinientherapie von RAS-WT-Patienten mit mCRC empfohlen, ohne einen EGFR-Inhibitor bzw. FOLFOX oder FOLFIRI zu bevorzugen.

Die EMA stützt sich in Ihrer Argumentation wie die Zulassungsinhaberin auf eine konsistente Wirksamkeit über verschiedene Therapielinien und die gezeigte Vergleichbarkeit von Cetuximab und Panitumumab in anderen Therapielinien. Zudem stützt sich die EMA auch auf die ESMO-Guidelines, welche allgemein die Anwendung eines EGFR-Inhibitors oder Bevacizumab mit FOLFOX oder FOLFIRI empfehlen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für die Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI befristet als erfüllt. Dies aufgrund der gezeigten konsistenten Wirksamkeit von VECTIBIX über verschiedene Therapielinien und einer vergleichbaren Wirksamkeit mit ERBITUX. Diese Annahmen werden gestützt durch verschiedene Guidelines, Experten sowie den EMA Assessment Report.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Gemäss Fachinformation wurde am häufigsten über Hautreaktionen berichtet (93%). Der Schweregrad war bei 27% der Patienten Grad 3 und bei <1% Grad 4. Nebenwirkungen die bei ≥ 20% der Patienten auftraten: GIT-Störungen (z.B. Diarrhoe 50%, Übelkeit 41%), allgemeine Störungen (Müdigkeit 37%, Pyrexie 20%), Anorexie 27%, Paronychie 20% und Störungen des Haut und Unterhautzellgewebes.

Das in Studie 1 festgestellte Sicherheitsprofil von Panitumumab + FOLFIRI ist vergleichbar mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil. Es kann angenommen werden, dass das Nebenwirkungsprofil über die verschiedenen Therapielinien vergleichbar ist. Im Vergleich zu ERBITUX traten unter VECTIBIX weniger infusionsbedingte Nebenwirkungen auf. Eine publizierte Auswertung der Nebenwirkungen bzgl. dem RAS-Status in der beantragten Indikation liegt nicht vor, was einer der Gründe für die Befristung ist.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

VECTIBIX wird in einzeln verpackten Durchstechflaschen mit einer 100mg/5ml- bzw. 400mg/20ml-Infusionslösung angeboten. Die empfohlene Dosis von VECTIBIX beträgt unverändert 6 mg/kg Körpergewicht, i.v. Q2W verabreicht. Für das durchschnittliche Körpergewicht von ≥55-jährigen Patienten (Frauen: 66.6 kg; Männer: 80.4 kg) werden im Mittel eine 400mg Durchstechflasche für eine Frau und eine 100mg plus 400mg Durchstechflasche für einen Mann pro Verabreichung zum Einsatz kommen.

Medizinischer Bedarf

Panitumumab ist ein vollständig humaner EGFR-Inhibitor und neben ERBITUX (Cetuximab) der zweite in der SL aufgeführte EGFR-Inhibitor zur Behandlung von RAS-Wildtyp-Patienten mit mCRC. Im Gegensatz zu Cetuximab treten unter Panitumumab weniger häufig Infusionsreaktionen auf.

Da FOLFIRI-Chemotherapien üblicherweise Q2W verabreicht werden, erlaubt das zweiwöchentliche Standard-Dosierungsregime von Panitumumab die Synchronisierung mit der Dosierung der Chemotherapie. Panitumumab plus FOLFIRI reduziert daher die Anzahl der notwendigen Arztbesuche im Vergleich zu Cetuximab plus FOLFIRI. Im Gegensatz zu Cetuximab erfordert Panitumumab keine Vorbehandlung, Loading Dose oder Überwachung.

Gemäss Guidelines werden für RAS-Wildtyp-Tumoren Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab in jeglichen Kombinationen mit Chemotherapie (Oxaliplatin oder Irinotecan-basierend) empfohlen.

Es handelt sich somit vorliegend um eine Erweiterung der Therapiealternativen in der Erstlinientherapie des mCRC bei RAS-WT-Patienten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes:

Zur Behandlung von Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom mit RAS-Wildtyp

- *In der First-Line-Therapie in Kombination mit FOLFOX **oder** FOLFIRI.*
- *In der Second-Line-Therapie in Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie.*
- *Als Monotherapie, wenn Therapien mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapien versagt haben oder nicht durchführbar waren.*

Im Falle einer Progression ist die Vectibix-Behandlung abzubrechen.“

- aufgrund des Preisvergleiches mit ERBITUX auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.

Annahmen: Therapie bis zur Progression (PFS Studie 1: 11.2 Mt. = 48.67 Wochen), Körpergewicht 70kg, KOF 1.73m²

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstf Inf Kons 100mg/5ml	Fr. 488.88	Fr. 577.65
1 Durchstf Inf Kons 400mg/20ml	Fr. 1955.52	Fr. 2206.20

5 Die Änderung der Limitation ist befristet bis zum 30. September 2019