

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015161315

Datum 21 december 2015  
Betreft Standpunt ramucirumab (Cyramza®)

### Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2015161315

Geachte mevrouw Schippers,

Hierbij zenden wij u het op 14 december 2015 vastgestelde standpunt ramucirumab (Cyramza®) als tweedelijns behandeling bij gevorderd maagcarcinoom of andenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang. De achtergrondrapportage waarop dit standpunt is gebaseerd, is bijgevoegd. Bij het opstellen van deze achtergrondrapportage hebben wij gebruik gemaakt van het gepubliceerde beoordelingsrapport van het Europese netwerk voor HTA organisaties (EUnetHTA), genaamd "Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma)". Deze beoordeling is feitelijk een pilot om te bezien of het Zorginstituut op basis van een EUnetHTA rapport een standpunt in kan nemen. Dat blijkt goed mogelijk.

Wij concluderen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine, ramucirumab in combinatie met paclitaxel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van paclitaxel.

Op basis van deze conclusie voldoet de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij bovengenoemde indicatie. De behandeling behoort daarmee voor de in het standpunt genoemde indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (basisverzekering).

Rekening houdend met een marktpenetratie van 100% na jaar 3, therapeutische meerwaarde van ramucirumab in combinatie met paclitaxel ten opzichte van monotherapie paclitaxel, en een mediane behandelduur van 4,5 cycli van 28 dagen zal de vergoeding van ramucirumab bij bovengenoemde indicatie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget van tussen de €3,6 en €9,1 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over de behandelduur van ramucirumab in combinatie met paclitaxel en de exacte marktpenetratie.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

**Datum**  
21 december 2015

Hoogachtend

**Onze referentie**  
2015161315

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) in combinatie met paclitaxel als tweedelijns behandeling bij de behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 14 december 2015  
Status DEFINITIEF



## Colofon

Zaaknummer	2015022190
Volgnummer	2015063311
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteurs	mw. dr. H. Schelleman en mw. dr. S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 3**

<b>1</b>	<b>Inleiding 5</b>
1.1	Achtergrond 5
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 6
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies 7</b>
2.1	Zoekstrategie 7
<b>3</b>	<b>Resultaten 8</b>
3.1	Resultaten literatuursearch 8
3.2	Effectiviteit 8
3.3	Kostenconsequentieraming 12
<b>4</b>	<b>Literatuur 15</b>

### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 16**

## Samenvatting

In deze achtergrondrapportage beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ramucirumab (Cyramza®) in combinatie met paclitaxel (Taxol®) bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine. De combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel is daarbij vergeleken met paclitaxel op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Bij het opstellen van deze achtergrondrapportage hebben wij gebruik gemaakt van het recent gepubliceerde beoordelingsrapport van het Europese netwerk voor HTA organisaties (EUnetHTA), genaamd "Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma". Omdat in het EUnetHTA rapport alle gepubliceerde onderzoeken beschreven stonden, hebben wij in dit rapport alleen een Nederlandse samenvatting gezet over de effectiviteit van de behandeling zoals vermeld in het EUnetHTA rapport. Bij de EUnetHTA beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' en dit maakt een inschatting mogelijk van de kwaliteit van het totale pakket aan verzameld bewijs. Een belangrijk kenmerk van GRADE is dat de beschikbare bewijskracht per uitkomstmaat wordt verzameld en beoordeeld. De uitkomstmaten worden in drie categorieën verdeeld op basis van hun belang voor de uiteindelijke besluitvorming: cruciale (score 9-7), belangrijke (score 6-4) en minder belangrijke uitkomstmaten (score 3-1). Daarbij kan de mate van kwaliteit van studies worden afgewaardeerd ("downgraden"), respectievelijk de kwaliteit van een observationele studie worden opgewaardeerd ("upgraden").

Er is één fase III studie gepubliceerd waarin de effectiviteit van de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel is bepaald bij patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang. In deze studie verlengde ramucirumab + paclitaxel de mediane overlevingsduur met 2,2 maanden (van 7,4 naar 9,6 maanden) en de mediane progressievrije overlevingsduur met 1,5 maanden (van 2,9 naar 4,4 maanden) t.o.v. placebo + paclitaxel. Er is een redelijk vertrouwen in effectschattingen van algehele en progressievrije overleving. De incidentie van graad 3 of 4 ongunstige effecten was hoger in de ramucirumab + paclitaxel-arm (82%) dan in de placebo + paclitaxel-arm (63%), inclusief neutropenie (41% versus 19%), leukopenie (17% versus 7%), hypertensie (15% versus 3%) en vermoeidheid (12% versus 6%). Het percentage stakers vanwege ongunstige effecten van de behandeling was echter vergelijkbaar (11,8% versus 11,3%). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over kwaliteit van leven en die zijn onvoldoende om een goed oordeel te kunnen geven over de kwaliteit van leven tijdens de behandeling.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine ramucirumab in combinatie met paclitaxel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van paclitaxel. Op basis van deze conclusie voldoet de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van

volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine.

Rekening houdend met een marktpenetratie van 100% na jaar 3, therapeutische meerwaarde van ramucirumab in combinatie met paclitaxel ten opzichte van monotherapie paclitaxel, en een mediane behandelduur van 4,5 cycli van 28 dagen zal de vergoeding van ramucirumab bij behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang gepaard gaan met meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget van tussen de €3,6 en €9,1 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de behandelduur van ramucirumab in combinatie met paclitaxel en de exacte marktpenetratie.

*De bespreking van deze achtergrondrapportage is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 december 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

In Nederland wordt jaarlijks bij 1.800 personen de diagnose maag- of cardiacarcinoom gesteld.<sup>1</sup> De meeste van deze patiënten presenteren zich met irresectabele of gemetastaseerde ziekte.

De prognose bij deze patiëntgroep is slecht: maar 5 tot 20 % van de patiënten leeft langer dan 5 jaar en de mediane overleving is minder dan 1 jaar.<sup>1</sup> In de 2010 GBD studie van de WHO is de 'disability weight' voor gemetastaseerde maagcarcinoom 0,48.<sup>2</sup>

Meer informatie over de pathofysiologie van de aandoening, symptomen en ernst van de ziekte, incidentie en prevalentie staat in het EUnetHTA rapport genaamd: "Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma".<sup>3</sup>

#### 1.1.1 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

In de Nederlandse richtlijn (2009) staat dat bij patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom die in een goede conditie zijn een regime met epirubicine, een platinumderivaat (cisplatinum of oxaliplatin) en een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) kan worden gezien als eerstelijns palliatieve behandeling. Als alternatief kunnen combinatieschema's met irinotecan of docetaxel worden overwogen. Indien een patiënt een contra-indicatie voor combinatie chemotherapie heeft, kan monotherapie met capecitabine overwogen worden.<sup>4</sup> Verder heeft in 2010 de NVMO-commissie BOM geconcludeerd dat trastuzumab een meerwaarde heeft bij de behandeling van patiënten met overexpressie van HER2, indien het wordt toegevoegd aan combinatie-chemotherapie met cisplatine en 5-FU of capecitabine.<sup>5</sup>

Volgens de NVMO-commissie BOM is in Nederland met betrekking tot de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd maag- of cardiacarcinoom ondersteunende therapie de standaardbehandeling.<sup>1</sup> Deze therapie kan bestaan uit een behandeling met beste ondersteunende zorg, docetaxel, irinotecan of paclitaxel. In een fase III studie is een statistisch significante, maar klinische beperkte, meerwaarde aangetoond voor tweedelijns behandeling met docetaxel t.o.v. beste ondersteunende zorg (mediane overlevingsduur: 5,2 versus 3,6 maanden<sup>6</sup>) en irinotecan versus beste ondersteunende zorg (mediane overlevingsduur: 4,0 versus 2,4 maanden<sup>7</sup>). In een Japanse fase III studie werd er geen statistisch significant verschil in mediane overleving gevonden na tweedelijns behandeling met irinotecan versus paclitaxel (mediane overlevingsduur: 8,4 versus 9,5 maanden<sup>8</sup>).

#### 1.1.2 *Ramucirumab (Cyramza®) intraveneus*

##### 1.1.2.1 Geregistreerde indicatie

De indicatie die in dit rapport wordt beoordeeld is: ramucirumab in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> De andere geregistreerde indicatie van ramucirumab = de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang (GEJ-adenocarcinoom), met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina of een fluoropyrimidine, voor wie combinatiebehandeling met paclitaxel niet geschikt is.

- 1.1.2.2 **Dosering**  
De aanbevolen dosis ramucirumab is 8 mg/kg op dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen, voorafgaand aan de paclitaxel-infusie. De aanbevolen dosis paclitaxel is 80 mg/m<sup>2</sup> toegediend via een intraveneus infuus gedurende ongeveer 60 minuten op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 28 dagen.
- 1.1.2.3 **Werkingsmechanisme**  
Ramucirumab is een humaan op de receptor gericht antilichaam, dat specifiek VEGF receptor 2 bindt en binding van VEGF-A, VEGF-C en VEGF-D blokkeert. In diermodellen veroorzaakt remming van VEGF receptor 2 een vermindering van tumorgroei en vascularisatie. Bij maagcarcinoompatiënten zijn verhoogde VEGF-serumspiegels geassocieerd met een slechtere overleving.
- 1.1.2.4 **Bijzonderheden**  
Ramucirumab is een weesgeneesmiddel.

## **1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van ramucirumab in combinatie met paclitaxel als tweedelijns behandeling bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine in vergelijking met beste ondersteunende zorg?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine.
- 1.2.3 *Interventie*  
Ramucirumab (8 mg/kg) + paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>).
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Paclitaxel<sup>ii</sup>.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
De belangrijkste cruciale uitkomstmaat is de algehele overleving (OS). Overige belangrijke uitkomstmaten zijn progressievrije overleving (PFS) en kwaliteit van leven. PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch vastgesteld volgens de maatstaven van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST criteria)) hetzij dood ongeacht doodsoorzaak. Kwaliteit van leven is verder van cruciaal belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS. Kwaliteit van leven kan met verschillende vragenlijsten (o.a. EQ-5D vragenlijst) gemeten worden.
- 1.2.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*  
Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind fase III onderzoek van voldoende omvang.

<sup>ii</sup> Gebruikelijke tweedelijns behandelingen bij deze indicatie zijn: beste ondersteunende zorg, docetaxel, irinotecan en paclitaxel. Omdat in de fase III studie de effectiviteit van de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel direct is vergeleken met die van paclitaxel, wordt in dit rapport vergeleken met paclitaxel.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van het EUnetHTA rapport genaamd "Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma". Daarnaast zijn de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

Tevens is er een literatuursearch in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library verricht met de zoektermen: "ramucirumab or Cyramza and (gastrointestinal carcinoma)".

Er werden geen nieuwe studies gevonden die niet in het EUnetHTA rapport beschreven stonden. Daarom hebben wij in dit rapport alleen een Nederlandse samenvatting gezet over de effectiviteit van de behandeling zoals vermeldt in het EUnetHTA rapport. Indien nodig, is de data aangevuld met gegevens uit de SPC en EPAR.

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er is 1 studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in bijlage 1.

### 3.2 Effectiviteit

#### 3.2.1 Gunstige effecten

##### 3.2.1.1 Evidentie

De RAINBOW studie is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde fase III studie.<sup>9,10</sup> De 665 deelnemende patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen ramucirumab + paclitaxel en placebo + paclitaxel. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of niet-acceptabele toxiciteit. De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de twee armen. De mediane leeftijd was 61 jaar; 71% van de patiënten was man; 61% was Kaukasiër en 35% Aziatisch; de ECOG performance status was 0 voor 39% van de patiënten en 1 voor 61% van de patiënten; 81% van de patiënten had een meetbare ziekte; 79% had maagkanker en 21% adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang. Zevenenzestig procent van de patiënten had progressie van de ziekte gedurende de eerstelijns behandeling. De mediane behandelduur in de ramucirumab + paclitaxel-arm was 19 weken en in de placebo + paclitaxel-arm 12 weken. Gedurende de studieperiode overleden 516 patiënten (78%). Patiënten in de ramucirumab + paclitaxel-arm hadden een significant langere overlevingsduur en progressievrije overlevingsduur dan patiënten in de placebo + paclitaxel-arm (tabel 1). Verbetering in (progressievrije) overlevingsduur werd over het algemeen consistent waargenomen in de subgroepanalyses. Tussen beide behandelarmen was er bij de start en het einde van de behandeling geen significant verschil in kwaliteit van leven scores (tabel 1).

**Tabel 1: Gunstige effecten van ramucirumab + paclitaxel vergeleken met placebo + paclitaxel bij patiënten met adenocarcinoom uitgaande van de maag of cardia**

	Ramucirumab + paclitaxel (n = 330)	Placebo + paclitaxel (n = 335)	HR of p-waarde
<i>primaire eindpunt</i>			
mediane overlevingsduur in maanden (95% BI)	9,6 (8,5 – 10,8)	7,4 (6,3 – 8,4)	0,81 (0,68-0,96)
<i>secundaire eindpunten</i>			
mediane progressievrije overleving in maanden (95% BI)	4,4 (4,2 – 5,3)	2,9 (2,8 – 3,0)	0,64 (0,54-0,75)
Kwaliteit van leven zoals gemeten met EQ-5D			
uitgangswaarde (SD)	0,75 (0,22) <sup>a</sup>	0,75 (0,24) <sup>b</sup>	> 0,05
na behandeling (SD)	0,61 (0,32) <sup>c</sup>	0,60 (0,35) <sup>d</sup>	> 0,05
Kwaliteit van leven zoals gemeten met QLQ-C30			
uitgangswaarde (SD)	61,5 (22,0) <sup>a</sup>	58,0 (22,0) <sup>b</sup>	> 0,05
na behandeling (SD)	49,0 (23,0) <sup>c</sup>	48,3 (23,9) <sup>e</sup>	> 0,05

---

<sup>a</sup> Data van 323 patiënten (98%)

<sup>b</sup> Data van 328 patiënten (98%)

<sup>c</sup> Data van 211 patiënten (64%)

<sup>d</sup> Data van 206 patiënten (61%)

<sup>e</sup> Data van 204 patiënten (61%)

---

### 3.2.1.2

#### Discussie

Er zijn alleen data van één fase III studie beschikbaar. In de RAINBOW studie werd de effectiviteit van de behandeling met ramucirumab + paclitaxel vergeleken met die met placebo + paclitaxel. Ondanks het ontbreken van een tweede studie waarin de effectiviteit van de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel is bepaald, is er redelijk vertrouwen in effectschattingen van algehele en progressievrije overleving.<sup>3</sup> De NVMO-commissie BOM een positief advies afgegeven voor de combinatiebehandeling.<sup>1</sup> Overige data die ondersteunen dat een behandeling met ramucirumab effectief kan zijn bij deze groep patiënten komt van een fase III studie. In deze studie (REGARD) was er een beperkte toename in algehele overleving (mediane overlevingsduur = 5,2 versus 3,8 (HR=0,78; 95% BI: 0,60 – 0,998)) en progressievrij overleving (mediane overlevingsduur = 2,1 versus 1,3 (HR=0,48; 95% BI: 0,38 – 0,62)).<sup>11</sup> Omdat deze resultaten niet voldeden aan de PASKWIL-criteria, heeft de NVMO-commissie BOM geen positief advies afgegeven voor behandeling met monotherapie met ramucirumab.<sup>1</sup>

In Nederland is de thans geldende standaardbehandeling paxlitacel, maar worden andere behandelopties ook toegepast. De (progressievrije) overlevingswinst met de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel kan groter zijn t.o.v. beste ondersteunende zorg.<sup>1</sup> De NVMO-commissie BOM schatte op basis van de gepubliceerde studies in dat de behandeling met paclitaxel-monotherapie de mediane overlevingsduur met ongeveer 6 weken verlengt op basis van de gepubliceerde fase III studies<sup>7,8</sup>. In een netwerkanalyse resulteerde de combinatiebehandeling van ramucirumab en paclitaxel in een betere overlevingswinst significant t.o.v. irinotecan (HR=0,72; 95% BI: 0,52-0,99).<sup>3</sup> Ook t.o.v. docetaxel lijkt de combinatiebehandeling effectiever, maar was het verschil in algehele overleving niet statistisch significant (HR=0,51; 95% BI: 0,23-1,13). De kwaliteit van deze indirecte vergelijking is echter laag door de brede betrouwbaarheidsintervallen en het beperkte aantal studies in de netwerkanalyse. Verder kunnen vragen worden gezet bij de externe validiteit van de RAINBOW studie.<sup>3</sup> Zo werden bv. alleen patiënten met ECOG 0 en 1 geïncludeerd in de studie.

### 3.2.1.3

#### Conclusie

Op basis van het resultaat van één fase III studie kan worden geconcludeerd dat ramucirumab + paclitaxel de mediane overlevingsduur met 2,2 maanden (HR=0,81) en mediane progressievrije overlevingsduur met 1,5 maanden (HR=0,64) verlengt t.o.v. placebo + paclitaxel. Aangenomen kan worden dat dit verschil klinisch relevant is. In de studie was er geen significant verschil in kwaliteit van leven bij de start en aan het einde van de behandeling. De kwaliteit van leven scores na de behandeling zijn niet vergeleken met die voor de start van de behandeling.

## 3.2.2

### *Ongunstige effecten*

### 3.2.2.1

#### Evidentie

In totaal meldde in de RAINBOW studie 99% van de ramucirumab + paclitaxel behandelde patiënten en 98% van de placebo + paclitaxel behandelde patiënten een ongunstig effect van de behandeling. De incidentie van graad 3 of 4 ongunstige effecten was hoger in de ramucirumab + paclitaxel-arm (82%) dan in de placebo +

paclitaxel-arm (63%), inclusief neutropenie (41% versus 19%), leukopenie (17% versus 7%), hypertensie (15% versus 3%) en vermoeidheid (12% versus 6%).<sup>12</sup> Ernstigste bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met ramucirumab zijn: maag- en darmperforaties, ernstige darmbloedingen en arteriële trombo-embolische voorvallen.<sup>13</sup> In de RAINBOW studie was de incidentie van graad 4 en 5 met VEGF-remming geassocieerde bijwerkingen – zoals hypertensie, proteïnurie, bloedingen en gastro-intestinale perforaties – minder dan 1 procent in beide studie-armen.

Tussen de studie-armen staakte een vergelijkbaar percentage patiënten vanwege ongunstige effecten van de behandeling: 11,8% van de patiënten behandeld met ramucirumab + paclitaxel en 11,3% van de patiënten behandeld met ramucirumab + paclitaxel. Vier procent van de patiënten in de ramucirumab + paclitaxel-arm is mogelijk overleden door een bijwerking van de behandeling en 4,6% in de ramucirumab + paclitaxel-arm.<sup>3</sup> In beide studie-armen werd bij 2% van de patiënten een causaal verband gelegd tussen behandeling en overlijden.

#### 3.2.2.2 Discussie

Aan de RAINBOW studie mochten patiënten met oncontroleerbare hypertensie, gastro-intestinale fisteling of perforatie, ernstige nierfunctiestoornis of arterieel trombo-embolische gebeurtenis in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie en een veneus trombo-embolische gebeurtenis in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie niet deelnemen. Er zijn geen gegevens over de veiligheid bij deze groepen patiënten.

In de REGARD studie was de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten in de monotherapie met ramucirumab-arm hoger dan in de placebo-arm voor de volgende typen ongunstige effecten: hypertensie (8% versus 3%) en buikpijn (6% versus 3%).<sup>11</sup>

De toxiciteit van combinatiebehandeling met ramucirumab en paclitaxel is volgens de NVMO-Commissie BOM goed hanteerbaar.<sup>1</sup>

#### 3.2.2.3 Conclusie

De toevoeging van ramucirumab aan de behandeling met paclitaxel leidt tot meer vermoeidheid, hypertensie, neutropenie en leukopenie. Ernstigste bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met ramucirumab zijn: maag- en darmperforaties, ernstige darmbloedingen en arteriële trombo-embolische voorvallen. In de RAINBOW studie was de incidentie van graad 4 en 5 met VEGF-remming geassocieerde bijwerkingen – zoals hypertensie, proteïnurie, bloedingen en gastro-intestinale perforaties – minder dan 1 procent in beide studie-armen. In deze studie waren er geen aanwijzingen dat het percentage patiënten dat met de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten of dat overleed als gevolg van ongunstig effect verschilde tussen de studie-armen.

#### 3.2.3 Ervaring

De ervaring met ramucirumab (marktautorisatie december 2014) is beperkt.

#### 3.2.4 Toepasbaarheid

*Specifieke groepen<sup>14</sup>*: Ramucirumab dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh B of C), cirrose met hepatische encefalopathie, klinisch significante ascites ten gevolge van cirrose of hepatorenaal syndroom. Deze patiënten dienen alleen met ramucirumab behandeld te worden als de behandelende arts van oordeel is dat de mogelijke voordelen van de behandeling het potentiële risico van progressief leverfalen overtreft.

*Waarschuwingen en voorzorgen<sup>14</sup>*: Behandeling met ramucirumab dient niet gestart

te worden bij patiënten waarvan de hypertensie niet onder controle is. Verder dient met de behandeling met ramucirumab gestopt te worden bij patiënten die ernstige arteriële trombo-embolische voorvallen, bloedingen van graad 3 of 4, maag- of darmperforaties of infusie gerelateerde reacties van graad 3 of 4 ervaren, bij patiënten die fistels ontwikkelen, bij patiënten waarbij er sprake is nefrotisch syndroom of de proteïnespiegel in de urine > 3 g/24 uur is en bij patiënten met klinisch relevante hypertensie die niet met antihypertensiva onder controle gebracht kan worden. Verder dient de behandeling gedurende tenminste 4 weken vóór een geplande operatie onderbroken te worden, omdat ramucirumab een anti-angiogene behandeling is en de wondgenezing mogelijk negatief kan beïnvloeden. De beslissing om na de operatieve ingreep opnieuw te starten met de behandeling met ramucirumab dient gebaseerd te worden op de klinische beoordeling van adequate wondgenezing. Waarschuwing en voorzorgen tijdens de behandeling staan beschreven in de SPC.<sup>14</sup>

*Overig<sup>14</sup>*: Van de 527 met ramucirumab behandelde patiënten ontwikkelde 11 patiënten (2,2%) anti-geneesmiddel antilichamen. Geen van de patiënten kreeg infusiegerelateerde reacties. Er zijn nog onvoldoende gegevens om het effect van anti-geneesmiddel antilichamen op de werkzaamheid of veiligheid van ramucirumab te evalueren.

### 3.2.5 *Gebruiksgemak*

Het gebruiksgemak van ramucirumab is weergegeven in tabel 2. Premedicatie met een histamine H1 antagonist (bijv. difenhydramine) vóór de infusie met ramucirumab wordt aanbevolen om de kans op infusiegerelateerde reactie te verminderen.

**Tabel 2: Gebruiksgemak van ramucirumab**

	<i>Ramucirumab</i>
Toedieningswijze	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	Op dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen

### 3.2.6 *Eindconclusie therapeutische waarde*

De prognose bij patiënten met maag- of cardiacarcinoom is slecht: maar 5 tot 20 % van de patiënten leeft langer dan 5 jaar en de mediane overleving is minder dan 1 jaar. In één fase III studie verlengde ramucirumab + paclitaxel de mediane overlevingsduur met 2,2 maanden (van 7,4 naar 9,6 maanden) en de mediane progressievrije overlevingsduur met 1,5 maand (van 2,9 naar 4,4 maanden) t.o.v. placebo + paclitaxel. Er is een redelijk vertrouwen in effectschattingen van algehele en progressievrije overleving. De incidentie van graad 3 of 4 ongunstige effecten was hoger in de ramucirumab + paclitaxel-arm (82%) dan in de placebo + paclitaxel-arm (63%), inclusief neutropenie (41% versus 19%), leukopenie (17% versus 7%), hypertensie (15% versus 3%) en vermoeidheid (12% versus 6%). In de studie was de incidentie van graad 4 en 5 met VEGF-remming geassocieerde bijwerkingen – zoals hypertensie, proteïnurie, bloedingen en gastro-intestinale perforaties – minder dan 1 procent in beide studie-armen. Verder was het percentage stakers vanwege ongunstige effecten van de behandeling vergelijkbaar (11,8% versus 11,3%). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over kwaliteit van leven en die zijn onvoldoende om een goed oordeel te kunnen geven over de kwaliteit van leven tijdens de behandeling.

### 3.3 Kostenconsequentieraming

#### 3.3.1 Uitgangspunten

##### 3.3.1.1 Aantal patiënten

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1.800 patiënten de diagnose maag- of cardiacarcinoom gesteld. Daarbij krijgen 500 patiënten de diagnose cardiacarcinoom en 1.300 patiënten de diagnose maagcarcinoom.<sup>15</sup> De incidentie van beide typen carcinomen is redelijk constant over de jaren. Bij mannen is de incidentie van maagcarcinoom het hoogst in de leeftijdsgroep tussen de 60-75 jaar en bij vrouwen komt maagcarcinoom het meest voor bij de groep 75 jaar en ouder.<sup>4</sup> Het merendeel van de patiënten die gediagnosticeerd worden hebben een maag- of cardiacarcinoom stadium III of IV. Gegevens van de Nederlandse kankerregistratie (1998-2008) laten zien dat ongeveer 60% van de cardiacarcinomen bij diagnose stadium III of IV is en bij maagcarcinomen is dat 56% van de nieuw gediagnosticeerde carcinomen.<sup>16</sup> Voor de berekening van de potentiële patiëntenpopulatie wordt ervan uitgegaan dat 58% van de patiënten met maag- of cardiacarcinoom als klasse III of IV wordt gediagnosticeerd. Bij patiënten die bij diagnose worden geassocieerd als stadium I of II wordt aangenomen dat 40-60% later alsnog een recidive krijgen.<sup>4</sup> Voor de verdere berekening wordt uitgegaan van 50%.

Gegevens van de kankerregistratie in Eindhoven laten zien dat in 2011 36% van de patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom eerstelijns palliatieve chemotherapie kregen. Volgens de fabrikant zijn er geen Nederlandse gegevens beschikbaar over de toepassing van tweedelijns chemotherapie. Voor de berekening van het aantal patiënten dat tweedelijns palliatieve chemotherapie zal krijgen wordt aangenomen dat 20 tot 50% van de patiënten die eerstelijns palliatieve chemotherapie ondergaan, verder worden behandeld met tweedelijns palliatieve chemotherapie. Dit percentage is gebaseerd op een schatting in een editorial van Park in the Lancet Oncology.<sup>17</sup>

**Tabel 3: Geschatte aantal patiënten met behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ramucirumab in combinatie met paclitaxel**

Incidentie maag- of cardiacarcinoom (per jaar)	1.800 patiënten
Stadium III of IV carcinoom bij diagnose (%)	58% (1044 patiënten)
Ziekteprogressie naar stadium III of IV bij patiënten met stadium I of II carcinoom bij diagnose (%)	50% (50% van 756 = 378 patiënten)
Incidentie gevorderde (stadium III of IV) maag- of cardiacarcinoom per jaar	1.422 patiënten (1.044 + 378)
Percentage patiënten behandeld met eerstelijns chemotherapie (%)	36% (512 patiënten)
Percentage patiënten behandeld met tweedelijns chemotherapie	20-50%
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor ramucirumab in aanmerking komt</b>	<b>102-256 patiënten</b>



### 3.3.1.2 Kosten per patiënt per jaar

#### Dosering

Ramucirumab is in twee verschillende maten flacons verkrijgbaar, namelijk van 10 ml en van 50 ml. In beide typen flacons zit 10 mg/ml. De apotheekinkoopprijs van ramucirumab per verpakking van 10 ml is €657 en per verpakking van 50 ml is €3.285. De aanbevolen dosering voor ramucirumab is 8 mg/kg op dag 1 en dag 15 bij een cyclus van 28 dagen. De apotheekinkoopprijs van paclitaxel van 6 mg/ml van een verpakking van 25 ml is tussen de €392,52 en €421,38.<sup>18</sup> De dosering van paclitaxel is 80 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 8 en 15 in een cyclus van 28 dagen.

In de berekening wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg en een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup>. Dit komt overeen met het gebruikt gewicht en lichaamsoppervlakte zoals aangegeven door de NVMO-commissie BOM.

Uit de registratiestudie voor ramucirumab bleek dat de gemiddelde behandelduur van patiënten 23 weken was of 11,1 ramucirumab infusies. De NVMO-commissie BOM gaat in hun beoordeling echter uit van een mediane behandelduur van 4,5 cycli van 28 dagen. In tabel 4 staan de kosten per patiënt voor de behandeling van ramucirumab en de kosten van behandeling met paclitaxel.

**Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van ramucirumab in combinatie met paclitaxel bij behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang**

	Ramucirumab	Paclitaxel
Dosering	8 mg/kg	80 mg/m <sup>2</sup>
Toedieningsfrequentie per cyclus van 28 dagen	Dag 1 en dag 15	Dag 1, dag 8 en dag 15
Ramucirumab Flacon 10 mg/ml van 50 ml	€3.285	
Ramucirumab Flacon 10 mg/ml van 10 ml	€657	
Paclitaxel flacon 6 mg/ml van 25 ml		€392,52
Gemiddeld gewicht/ lichaamsoppervlak patiënt	75 kg	1,8 m <sup>2</sup>
Benodigde eenheden	(75 * 8 mg =) 600mg	(1,8 * 80mg =) 144 mg
Aantal flacons	1 flacon van 50 ml (500 mg) en 1 flacon van 10 ml (100 mg)	1 flacon van 25 ml (150 mg)
Kosten per infuus	€3.942	€392,52
Aantal cycli (infusies)	4,5 (9 infusies)	4,5 (13,5 infusies)
Totale kosten per jaar	€35.478	€5.299,02

### 3.3.1.3 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 36% patiënten krijgt eerstelijns palliatieve chemotherapie en daarvan komt 20% tot 50% in aanmerking voor tweedelijns palliatieve chemotherapie
- Patiënten krijgen nu als tweedelijns behandeling paclitaxel. De mediane behandelduur voor paclitaxel monotherapie en ramucirumab in combinatie met paclitaxel is in de vergelijking hetzelfde gehouden.

- Alleen de meerkosten van ramucirumab worden meegenomen in deze KCR.
- De gemiddelde patiënt weegt 75 kg en heeft een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup>
- Mediane behandelduur is 4,5 cycli van 28 dagen. Per cyclus krijgt een patiënt op dag 1 en dag 15 ramucirumab en op dag 1, 8 en 15 paclitaxel.
- Vanwege de therapeutische meerwaarde krijgen alle patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijns palliatieve chemotherapie ramucirumab in combinatie met paclitaxel. De marktpenetratie is dus 100% in jaar 3 met een ingroei van 50% in jaar 1 en 75% in jaar 2.

### 3.3.2 *Geraamde kosten*

In tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het gezondheidsbudget, wanneer ramucirumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang.

**Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ramucirumab aan het behandelarsenaal voor behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang**

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ramucirumab	Totale kosten per jaar
2016	50%	102	€1.809.378	€1.809.378
	50%	256	€4.541.184	€4.541.184
2017	75%	102	€2.714.067	€2.714.067
	75%	256	€6.811.776	€6.811.776
2018	100%	102	€3.618.756	€3.618.756
	100%	256	€9.082.368	€9.082.368

### 3.3.3 *Eindconclusie kostenconsequentieraming*

Rekening houdend met een marktpenetratie van 100% na jaar 3, therapeutische meerwaarde van ramucirumab in combinatie met paclitaxel ten opzichte van monotherapie paclitaxel, en een mediane behandelduur van 4,5 cycli van 28 dagen zal de vergoeding van ramucirumab bij behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang gepaard gaan met meerkosten ten laste van het gezondheidsbudget tussen de €3,6 en €9,1 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de behandelduur van ramucirumab in combinatie met paclitaxel en de exacte marktpenetratie.

## 4 Literatuur

Zie pagina 17.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Belangrijkste uitkomstmaat	Commentaar, risk of bias
Wilke et al. 2014 <sup>9</sup>	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch fase III onderzoek <i>RAINBOW</i>  [ITT analyse]	665	adenocarcinoom uitgaande van maag of cardia; ≥ 18 jaar; ECOG 0 (39%) of 1 (61%); ziekteprogressie ≥ 4 mnd na eerstelijns chemotherapie (25% platinum + fluorpyrimidie + antracycline; 75% platinum + fluorpyrimidie; 9% HER2, EGFR of ander middel)	- ramucirumab 8 mg/kg op dag 1 en 15 + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> op dag 1, 8 en 15; cyclus van 28 dagen - placebo op dag 1 en 15 + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> op dag 1, 8 en 15; cyclus van 28 dagen	algehele overleving (OS)	Laag (Zie EUnetHTA rapport tabel A8 (pagina 99) <sup>3</sup> )

## Literatuur

---

- <sup>1</sup> NVMO-commissie BOM. Ramucirumab bij de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd maagcarcinoom. Medische oncologie. Februari 2015. Beschikbaar via: <http://www.nvmo.org>.
- <sup>2</sup> World Health Organization. WHO methods and data sources for country - level causes of death 2000 - 2012. Beschikbaar via: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalCOD\\_method\\_2000\\_2012.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf?ua=1).
- <sup>3</sup> EUnetHTA. Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, March 2015. version 1.4. Beschikbaar via: [www.eunethta.nl](http://www.eunethta.nl)
- <sup>4</sup> Landelijke werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Maagcarcinoom Landelijke richtlijn, versie 1.0 Mei 2009. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/maagcarcinoom>.
- <sup>5</sup> NVMO-commissie BOM. Toevoeging trastuzumab aan chemotherapie bij het lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd maagcarcinoom. Med Oncol 2010; 13(6): 30-2.
- <sup>6</sup> Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al.; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15(1): 78-86.
- <sup>7</sup> Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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 2011; 47(15): 2306-14.
- <sup>8</sup> Hironaka S, Ueda D, 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 2013; 31(35): 4438-44.
- <sup>9</sup> Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.; RAINBOW Study Group. 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. 2014; 15(11): 1224-35.
- <sup>11</sup> Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014; 383(9911): 31-9.
- <sup>12</sup> EMA. CHMP assessment report Cyramza. Beschikbaar via: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- <sup>14</sup> EMA. SPC ramucirumab. Beschikbaar via: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- <sup>15</sup> Integraal kankercentrum Nederland. Kankerzorg in beeld. Januari 2014.
- <sup>16</sup> Dassen AE, Dikken JL, Bosscha K, et al. Gastric cancer: decreasing incidence but stable survival in the Netherlands. Acta Oncol. 2014; 53(1): 138-42.
- <sup>17</sup> Park SH. Second-line chemotherapy for patients with oesophagogastric adenocarcinoma. Lancet Oncol. 2014; 15(1): 8-10.
- <sup>18</sup> Medicijnkosten. Beschikbaar via: <http://www.medicijnkosten.nl>