



## (18910) VECTIBIX, Amgen Switzerland AG

### Änderung der Limitierung von VECTIBIX per 1. Dezember 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

VECTIBIX wurde von Swissmedic erstmals per 14. Oktober 2008 zugelassen. Die aktuell zugelassene Indikation lautet:

*„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:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

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

Bisherige Standardtherapien:

Zur Behandlung des mCRC sind verschiedene systemische Behandlungslinien, Rettungschirurgie und Erhaltungstherapien (z. B. Monotherapie mit 5-FU), kombiniert mit behandlungsfreien Intervallen, etabliert. Die Chemotherapie-Backbones FOLFIRI und FOLFOX werden zur Behandlung von mCRC eingesetzt.

Erbix (Cetuximab) ist ein weiterer EGFR Inhibitor und ist entsprechend Fachinformation indiziert bei:  
*Zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor) exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom mit RAS Wildtyp:*

- *in Kombination mit FOLFIRI oder FOLFOX*
- *als Monotherapie, wenn eine Therapie auf Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis versagt hat oder eine Irinotecan Intoleranz vorliegt.*

*In Kombination mit Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.*

*In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.*





Patienten mit Tumoren des RAS-Wildtyps lag die ORR bei 78% bzw. 73% für Panitumumab plus FOLFOX4 bzw. Panitumumab plus FOLFIRI (p=0.691).

	RAS-Wildtyp Pan. + FOLFIRI (N=26)	RAS-Wildtyp Pan. + FOLFOX4 (N=27)
<b>ORR (nicht bestätigt)</b>	73% [95% KI; 56-90]	78% [95% KI; 62-94]

In der folgenden Tabelle sind ausgewählte sekundäre Endpunkte zusammengefasst:

	RAS-Wildtyp Pan. + FOLFIRI (N=26)	RAS-Wildtyp Pan. + FOLFOX4 (N=27)
<b>Resektionsrate (R0 + R1) der Lebermetastasen [95% KI]</b>	54%* [35-73]	26% [9-42]
	p=0.038	
<b>Medianes PFS [95% KI]</b>	15 Monate [7-19]	13 Monate [6-19]
	p=0.307	
<b>Medianes OS [95% KI]</b>	49 Monate [31-56]	39.0 Monate [27-51]
	p=0.824	

\* Die höhere Resektionsrate im FOLFIRI-Arm könnte mit dem höheren Anteil an potenziell resektionsfähigen Metastasen zur Baseline zusammenhängen.

### Studie 3

**Peeters M et al. Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5469-79.**

**Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.**

Eine prospektive-retrospektive Analyse auf Grundlage von Daten der Studie 20050181. Die Studie 20050181 war eine randomisierte, multizentrische Open-Label Phase III Studie. Die primäre Zielsetzung bestand in der Beurteilung des Behandlungseffekts von Panitumumab plus FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI alleine als Second-Line-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 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. Von diesen 1014 Patienten wurden 421 (42 %) als mit RAS-Wildtyp-Status identifiziert (keine KRAS- oder NRAS-Mutationen in Exon 2, 3 oder 4). 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 Pan. + FOLFIRI (N=204)	RAS-Wildtyp nur FOLFIRI (N=207)
<b>Medianes PFS [95% KI]</b>	6.4 Monate [5.5 - 7.4]	4.6 Monate [3.7 - 5.6]
	HR 0.70 (95% CI 0.54-0.91) p=0.007	
<b>Medianes OS [95% KI]</b>	16.2 Monate [14.5 - 19.7]	13.9 Monate [11.9 - 16]
	HR 0.81 (0.63-1.03) p=0.08	

### Medizinische Leitlinien

In den Guidelines werden für Cetuximab und Panitumumab die gleichen Empfehlungen abgegeben und die Kombination Panitumumab/FOLFIRI ist bereits implementiert:

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: 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.

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Die eingereichten RAS-Analysen der Studien 1 und 2 bestätigen die bei der befristeten Aufnahme verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von VECTIBIX. VECTIBIX ist zur Behandlung von Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom mit RAS-Wildtyp in der First-Line-Therapie in Kombination mit FOLFIRI zu einer wirksamen Therapieoption geworden.

Cetuximab und Panitumumab sind die beiden etablierten EGFR Inhibitoren zur Behandlung von mCRC des RAS-Wildtyps. VECTIBIX konnte als zweiter Vertreter der Stoffklasse bei der Aufnahme in Guidelines vom Klasseneffekt profitieren.

Avastin ist entsprechend Guidelines eine weitere Therapiealternative. Entsprechend Fachinformation ist Avastin wie folgt indiziert:

*Metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom*

*Avastin (Bevacizumab) ist zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums in Kombination mit folgenden Chemotherapien indiziert:*

- 5-Fluorouracil/Folinsäure
- 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
- Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX)

Die ESMO Guidelines (van Cutsem et al. 2016, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer) führen in der Erstlinientherapie des mCRC RAS wt EGFR Inhibitoren und Avastin als Zusatztherapien zum Chemotherapie Backbone auf. Die Zweit- und Drittlinientherapie steht in Abhängigkeit zur durchgeführten Erstlinientherapie.

[...] *To date, there is no unequivocal evidence for the superiority of one class of biological over another (bevacizumab versus the EGFR antibody therapies) in the first-line treatment of patients with RAS wild-type mCRC, although the combination with an EGFR antibody led to an improved RR in both phase III trials and to an improved OS in the FIRE 3 study, but not in the CALGB study. **The PFS was identical for bevacizumab- and cetuximab-containing combinations in both phase III studies** [...]*

Die NCCN Guidelines Version 2.2019 führen die Therapie mit EGFR Inhibitoren und Avastin ebenfalls auf gleicher Therapiestufe auf.

Entsprechend der aufgeführten Guidelines, deren Erkenntnisse auf den durchgeführten klinischen Studien beruhen, ist eine überlegene Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren bei RAS wt mCRC vs. Avastin nicht belegt.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

VECTIBIX ist als First-Line-Therapie zur Behandlung des mCRC mit RAS-Wildtyp in Kombination mit FOLFIRI eine wirksame und in Guidelines etablierte Therapieoption.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

VECTIBIX wird in einzeln verpackten Durchstechflaschen mit einer 100mg/5ml- bzw. 400mg/20ml-Infusionslösung angeboten. Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg Körpergewicht, i.v. Q2W verabreicht. Für das durchschnittliche Körpergewicht von  $\geq$  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.

### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden (EMA, FDA)**

EMA (first-line in Kombination mit Folfiri zugelassen seit April 2015):

*Vectibix is indicated for the treatment of adult patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer (mCRC):*

- *in first-line in combination with Folfax or Folfiri.*
- *in second-line in combination with Folfiri for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan).*

- as monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.

#### **FDA**

Zur first-line Therapie des mCRC zugelassen mit FOLFOX, jedoch nicht in Kombination mit FOLFIRI.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

**IQWiG:** keine Beurteilung von Panitumumab plus FOLFIRI als Firstline-Therapie veröffentlicht.

#### **NICE recommendations (29.03.2017)**

*Cetuximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for previously untreated epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer in adults in combination with:*

- 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX) or
- 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan (FOLFIRI).

*Panitumumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for previously untreated RAS wild-type metastatic colorectal cancer in adults in combination with:*

- FOLFOX or
- FOLFIRI.

**SMC: Indication under review:** Treatment of adult patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer first-line in combination with FOLFIRI.

*The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHS Scotland.*

#### **HAS Avis September 2014, ASMR: noch keine Beurteilung zu Firstline-Kombination mit FOLFIRI**

*La modification de l'indication de VECTIBIX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (KRAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission de la transparence en l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients dans les différentes lignes de traitement.*

*En conséquence et en l'état actuel des données, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) :*

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

#### **Medizinischer Bedarf**

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-jährige Überlebensrate beträgt 5 bis 15% bei CRC-Patienten mit gestreuter metastasierender Erkrankung (mCRC).

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.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

VECTIBIX und Erbitux werden als Vertreter der EGFR-Inhibitoren auf gleicher Therapiestufe zur Erstlinientherapie in der Behandlung des mCRC mit RAS-Wildtyp in Kombination mit FOLFIRI empfohlen. Die angebotenen Packungen zu 100mg bzw. 400mg ermöglichen eine zweckmässige Anwendung.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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 folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Firstline-Indikation in Kombination mit Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) für VECTIBIX Inf Konz 100 mg/5ml anhand von Zykluskosten:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Zykluskosten [Fr.]
VECTIBIX (Panitumumab)	100mg/5ml	488.88	6mg/kg KG alle 2 Wochen	2053.2960000
Avastin (Bevacizumabum)	100mg/4ml	350.54	5mg/kg KG alle 2 Wochen	1226.8900000
			TQV-Niveau	1226.8900000
			TQV-Preis (FAP)	<b>292.12</b>

- Für VECTIBIX steht mit Avastin eine zugelassene, patentgeschützte Therapiealternative zum Vergleich zur Verfügung, was den Vergleich mit Erbitux (patentabgelaufen) entsprechend gängiger Praxis des BAG ausschliesst. Ein TQV mit Avastin ist sachgerecht, obwohl Avastin breiter indiziert ist und VECTIBIX lediglich bei RAS wt Tumoren wirksam ist. Es entspricht der gängigen Praxis des BAG, einen TQV auch mit einer breiter indizierten Therapiealternative durchzuführen. Alle Patientinnen und Patienten die gemäss Indikation mit Erbitux behandelt werden können, können auch mit Avastin behandelt werden. Hinsichtlich der Auswahl und Anzahl der für den TQV heranzuziehenden Vergleichsarzneimittel steht dem BAG gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung ohnehin ein weiter Ermessensspielraum zu (BGer. 9C\_695/2016 vom 30. Oktober 2017 E. 5.3.3; 9C\_354/2017 vom 26. Januar 2018 E. 6.2).
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 08. Juli 2019 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.  
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:  
Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.  
Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
Inf Konz 100 mg/5ml Durchstf 5 ml	Fr. 462.79
Inf Konz 400 mg/20ml Durchstf 20 ml	Fr. 1'853.14

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Lineare Preisbildung der Grosspackung,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 100 mg/5ml Durchstf 5 ml	Fr. 377.45	Fr. 449.70
Inf Konz 400 mg/20ml Durchstf 20 ml	Fr. 1'509.81	Fr. 1'717.40