

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.02.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>	<b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden). oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel. ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Docetaxel für alle Patienten im Anwendungsgebiet und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

In die Nutzenbewertung wurden die Studien REVEL und JVCG eingeschlossen. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel. Die Zulassungsstudie REVEL wurde in 216 Zentren in 26 Ländern durchgeführt. Die Studie JVCG wurde in 28 Zentren ausschließlich in Japan durchgeführt.

Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC im Krankheitsstadium IV und einer Krankheitsprogression nach einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die Patienten wurden jeweils randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab + Docetaxel (REVEL: 628 Patienten, JVCG: 94 Patienten) oder Placebo + Docetaxel (REVEL: 625 Patienten, JVCG: 98 Patienten) zugewiesen. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt.

Der primäre Endpunkt der Studie REVEL war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse. Primärer Endpunkt der Studie JVCG war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Studie REVEL wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle übrigen Endpunkte als hoch eingestuft. Für die Studie JVCG wurde für das Gesamtüberleben sowie alle UE-Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig und für den Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, als hoch eingestuft. Die höhere endpunktspezifische Ergebnissicherheit der JVCG-Studie gegenüber der REVEL-Studie für die UE-Endpunkte ergab sich dabei aus den nahezu identischen Behandlungsdauern in beiden Studienarmen.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Dabei ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel

gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

- Symptomatik (LCSS, ASBI)

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS in der Studie REVEL, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Auswertung basiert ausschließlich auf der Studie REVEL, da in der Studie JVCG der LCSS zwar erhoben wurde, aber keine Auswertung als ASBI vorliegt. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für die Symptomatik ableiten. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des Fragebogens EQ-5D zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie JVCG für die mittlere Veränderung zum Zeitpunkt 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für den Gesundheitszustand. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben. Der pU legt in der Endpunktkategorie Lebensqualität Daten des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor. Der LCSS ist aber für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht validiert, die VAS des EQ-5D wurden der Morbidität zugeordnet. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL. Dabei ergibt sich für Patienten  $< 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der

Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse bedeutsame Heterogenität zwischen beiden Studien. In dieser Situation werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie REVEL und nicht die der japanischen Studie JVCG herangezogen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für die UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Damit ergibt sich für den Endpunkt Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Hinweis auf höheren Schaden und für den Endpunkt febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Beleg für einen höheren Schaden jeweils von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Spezifische UE: Blutungen / Hämorrhagien

Für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ist ein höherer oder geringerer Schaden für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die Ergebnisse zeigen für 2 Endpunkte eine relevante Effektmodifikation durch das Alter. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre und Patienten  $\geq$  65 Jahre getrennt abgeleitet.

#### **Patienten < 65 Jahre**

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für die Patienten < 65 Jahre. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE). Der geringere Schaden ist mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet, daraus ergibt sich aber keine Änderung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Den positiven Effekten stehen negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Ergebnissicherheit gegenüber. In der Kategorie s schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen findet sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes (schwere UE CTCAE-Grad  $\geq$  3), ein Hinweis auf einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes (Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq$  3) sowie ein Beleg für einen höheren Schaden ebenfalls beträchtlichen Ausmaßes (febrile Neutropenie CTCAE-Grad  $\geq$  3). Hinzu kommen weitere negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Insgesamt sind die negativen Effekte jedoch nicht so groß, dass sie den Mortalitätsvorteil von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten < 65 Jahre einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

#### **Patienten $\geq$ 65 Jahre**

Für die Patienten  $\geq$  65 Jahre verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils geringen und beträchtlichen Ausmaßes unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten (Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg).

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten  $\geq$  65 Jahre damit einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab.

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>	<b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen).	< 65 Jahre	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
		≥ 65 Jahre	Beleg für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.