

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 29.04.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress. Aufgrund der Zulassung ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen:

- Kombinationstherapie mit Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (Fragestellung 1)
- Monotherapie nach vorausgegangener platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Fragestellung 2)

Die Fragestellungen und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich an. Dabei argumentiert er jedoch für Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel), dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in erster Linie die für die Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) infrage kämen. Dies widerspricht der Festlegung des G-BA, der explizit darauf hingewiesen hat, dass die Zulassung zu beachten ist

und dass eine Monotherapie mit Paclitaxel in der vorliegenden Indikation keine Zulassung hat. Der Konkretisierung des pU wird daher nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird jeweils auf Studienebene geprüft, ob die eingesetzte Vergleichstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie Ramucirumab + Paclitaxel)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Ramucirumab + Paclitaxel hat der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) RAINBOW eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin.

Die Studie RAINBOW ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die randomisierte Studienbehandlung für alle Patienten des Kontrollarms aus Placebo + Paclitaxel bestand und die Patienten somit keine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten. Der pU zeigt weder, dass Paclitaxel für einen Großteil der Studienpopulation die beste Therapie gewesen wäre, noch diskutiert er, inwieweit die ausgeschlossenen Wirkstoffe zur Behandlung der jeweiligen Patienten möglicherweise geeigneter oder auch ungeeignet gewesen wären. Er zeigt auch nicht, dass Paclitaxel – beispielsweise aufgrund der Vortherapien der Patienten – die einzige anwendbare therapeutische Option war. Vielmehr beschreibt der pU selbst, dass Paclitaxel nur eine unter verschiedenen anderen Therapieoptionen darstelle. Dies findet sich entsprechend in den Leitlinien, die Paclitaxel lediglich als einen von mehreren Wirkstoffen – und nicht als bevorzugte Wahl – für die Zielpopulation aufführen.

Darüber hinaus ist Paclitaxel in der Monotherapie nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie zugelassen, worauf der G-BA in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit hingewiesen hat. Auch die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe (z. B. Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie FOLFIRI) sind in Deutschland nicht zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (z. B. Teysuno, 5-Fluorouracil [5-FU], Mitomycin, Carmustin, Epirubicin und Doxorubicin) werden in den Leitlinien nicht als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen.

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (Monotherapie mit Ramucirumab)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Ramucirumab hat der pU die RCT REGARD eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Best supportive Care (BSC) versus Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal rekurrenten nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder nach einer Erstlinientherapie für metastasierende Erkrankung (platin- oder fluoropyrimidinhaltige Kombinations-Chemotherapien).

Die Studie REGARD ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie (also Patienten, für die eine Kombinationstherapie aus Ramucirumab + Paclitaxel nicht infrage kommt) abzubilden.

So finden sich im Studienprotokoll keine Ein- oder Ausschlusskriterien, welche die Studienteilnehmer auf Patienten beschränken, für die eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht infrage gekommen wäre. Im Dossier thematisiert der pU diesen Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation nicht. Er führt auch keine Belege dafür an, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Zielpopulation handelt oder dass sich die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab übertragen lassen.

Dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre, zeigt sich am hohen Anteil der Patienten, welche nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung eine Chemotherapie erhielten. Dieser Anteil betrug 29 % im Ramucirumab + BSC Arm und 38 % im Placebo + BSC Arm. Da das Magenkarzinom eine progrediente Erkrankung ist und vermutlich nicht jeder Patient, der zum Studienbeginn für eine Chemotherapie infrage gekommen wäre, eine Chemotherapie nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation erhielt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn noch eine Chemotherapie infrage kam, noch höher liegt. Dies bedeutet, dass der Anteil der Patienten in der Studie REGARD, welche die Bedingungen der Zulassung erfüllten, nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreicht.

Dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie abzubilden, zeigt sich auch im European Public Assessment Report (EPAR)

der EMA. Im EPAR wird ebenfalls kritisiert, dass die Patienten der Studie REGARD nicht wegen einer Nichteignung für irgendeine Behandlung selektiert worden seien, und dass 33 % der Patienten nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation eine Chemotherapie (in der Drittlinie) erhielten. Dabei bleibe außerdem unklar, ob der Effekt der Monotherapie mit Ramucirumab so klein ist, dass er in der vorliegenden Therapiesituation einer Monotherapie möglicherweise sogar unterlegen wäre. Zudem seien die Patienten, die noch für eine Chemotherapie infrage gekommen wären, mit Placebo im Vergleichsarm möglicherweise unterbehandelt gewesen. Vor dem Hintergrund des kleinen Effektes auf das Gesamtüberleben hat die EMA die Anwendung der Monotherapie in der Zweitlinie daher auf die Patienten eingeschränkt, die für eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nicht geeignet sind. Damit erfüllt aus Sicht der EMA nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die Monotherapie, wobei wie bereits dargestellt die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege. Der pU adressiert das Problem der fehlenden Übertragbarkeit in seinem Dossier nicht.

Obwohl die Angaben aus dem Studienbericht und die Diskussion bei der EMA gegen eine Eignung der Studie REGARD zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Monotherapie sprechen, wurde geprüft, ob sich aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Patientencharakteristika in der Studie REGARD ergibt, dass für die Patienten zu Studienbeginn eine Chemotherapie nicht indiziert war. Auch diese Prüfung ergab keine Indizien dafür, dass die Studie REGARD zur Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung geeignet ist.

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab festgestellt. Die Abweichung ist allerdings in der Sondersituation der damaligen Orphan-Bewertung begründet. Bei dieser erfolgt keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, sondern ausschließlich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig davon, ob die in der Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zweckmäßig ist.