

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best supportive Care^b oder Cabozantinib

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: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt dem G-BA und wählt Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurden die Studien REACH und REACH-2 eingeschlossen. Die Studien haben ein sehr ähnliches Studiendesign und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben – gemeinsam beschrieben. Beide Studien sind randomisierte, placebokontrollierte,

doppelblinde, multizentrische Studien. In den Studien wurde eine Behandlung mit Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium C sein. Gegebenenfalls konnten auch Patienten mit einem BCLC-Stadium B geeignet sein, sofern die Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie infrage kam oder nicht auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) eingeschlossen.

In die Studie REACH wurden Patientinnen und Patienten ungeachtet des Serum-AFP-Spiegels zu Studienbeginn eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen einer relevanten Teilpopulation vor, die zu Studienbeginn einen Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml aufwies. Dies sind im Ramucirumab + BSC-Arm 119 und im Placebo + BSC-Arm 131 Patientinnen und Patienten.

In die Studie REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml zu Studienbeginn eingeschlossen. In die Studie wurden 292 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + BSC (N = 197) oder Placebo + BSC (N = 95) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien im Sinne von BSC zur Linderung von Symptomen und Komplikationen zu behandeln.

Primärer Endpunkt beider Studien war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der beiden Studien wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ebenso als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber BSC.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FSHI-8) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC], schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hyperbilirubinämie (Preferred Term [PT], schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) Untersuchungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hyperbilirubinämie und Untersuchungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

- Ödem peripher (PT, UE), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse (SOC, UE), Kopfschmerz (PT, UE) und Hypertonie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Ödem peripher, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse, Kopfschmerz und Hypertonie, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

- Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC, UE) und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und der Harnwege und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UE jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie

Für die Endpunkte Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC. Maßgeblich für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist der positive Effekt mit dem Ausmaß erheblich und der Wahrscheinlichkeit Beleg für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und ebenfalls jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Es ist allerdings fraglich, ob diese positiven Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind, sondern stattdessen Symptome der Erkrankung abbilden. Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + BSC.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best supportive Care^b Oder Cabozantinib	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
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: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: In die Studien REACH und REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einem Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. einem Child-Pugh-Stadium B oder C übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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