

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 einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) im Vergleich zu FOLFIRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA FOLFIRI als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI.
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie RAISE eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan) gegenüber FOLFIRI.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem mKRK im Krankheitsstadium IV mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin

und einem Fluoropyrimidin eingeschlossen. Die metastasierte Erkrankung war nicht potenziell kurativ resezierbar. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) aufweisen. Insgesamt wurden 1072 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 536 Patienten in den Kombinationsarm (Ramucirumab + FOLFIRI) und 536 Patienten in den FOLFIRI-Arm.

Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Tod, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Arztes die Behandlung abzusetzen, fortgesetzt.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu FOLFIRI. Es zeigte sich für diesen Endpunkt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI. Für Männer ergibt sich hingegen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Verstopfung** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich für beide Endpunkte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Männer ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion und emotionale Funktion** zeigte sich jeweils für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich für alle 3 Endpunkte zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Danach ergibt sich jeweils für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für die Endpunkte **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für die SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab.

- spezifische UE

Für die Endpunkte **peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodsästhesiesyndrom, Kopfschmerz, Blutungen / Hämorrhagien** wie auch **Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen** als einem Teil der Blutungsereignisse zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI.

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 mehrere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität relevante Effektmodifikationen durch das Geschlecht. Im Folgenden wird deshalb die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt abgeleitet.

Frauen

In der Gesamtschau ergeben sich für Frauen positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) finden sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zudem finden sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (verschiedene spezifische UE-Endpunkte) Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen oder geringen Ausmaßes. In der vorliegenden Situation können die beobachteten negativen Effekte, den positiven Effekt beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage stellen. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Männer

Für die Männer verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Appetitverlust, Verstopfung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion), schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (spezifische UE-Endpunkte). Es handelt sich jeweils um Anhaltspunkte unterschiedlichen Ausmaßes. Das höchste Ausmaß eines erheblichen höheren Schadens findet sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) für beide Endpunkte. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Männer einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)	Frauen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
		Männer	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom			

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