

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 17.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (nachfolgend Ramucirumab + Erlotinib genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
2	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

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.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 1 aus den oben dargestellten Optionen Erlotinib aus. Für Fragestellung 2 benennt der pU die patientenindividuelle Therapie 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Fragestellung 1 besteht aus der Studie RELAY. Bei der Studie RELAY handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit rezidivierender metastasierter Erkrankung durften in die Studie eingeschlossen werden, sofern die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie ≥ 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen wurde.

Insgesamt wurden weltweit 449 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib (N = 224) oder einer Behandlung mit Placebo + Erlotinib (N = 225) zugeteilt. Die Studienbehandlung entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen für Ramucirumab und Erlotinib.

Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie RELAY 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 Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mit dem Average Symptom Burden Index [ASBI] des Lung Cancer Symptom Score [LCSS])

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem LCSS ASBI, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Spezifische UEs: Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Es ergibt sich für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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:

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Studie RELAY ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigt sich auch bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Erlotinib.

Für Fragestellung 2 liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R ist nicht belegt.

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
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ^b	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>b. In die Studie RELAY wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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