



IQWiG-Berichte – Nr. 873

**Ramucirumab
(hepatozelluläres Karzinom) –
Addendum zum Auftrag A19-73**

Addendum

Auftrag: A20-03
Version: 1.0
Stand: 30.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A19-73

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Seay
- Matthias Maiworm
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ramucirumab, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01140347, NCT02435433

Keywords: Ramucirumab, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01140347, NCT02435433

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC	3
Tabelle 2: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2	6
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFP	Alpha-Fetoprotein
BSC	Best supportive Care
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FHSI-8	FACT Hepatobiliary Symptom Index-8
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-73 (Ramucirumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ramucirumab 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, hat der pU mit seinem Dossier [2] die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) REACH und REACH-2 vorgelegt. Diese beiden RCTs wurden in die Nutzenbewertung von Ramucirumab eingeschlossen [1].

In seinem Dossier hat der pU für den Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Hepatobiliary-Symptom-Index-8(FHSI-8)-Fragebogen Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt. Diese wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da die gewählten Responsekriterien (Verschlechterung um ≥ 3 Punkte sowie Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) nicht ausreichend validiert sind [1]. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum FHSI-8 eine Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 für das Responsekriterium Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vorgelegt. Nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Analysen zu dem Responsekriterium ≥ 5 Punkte [5] nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Analysen zum FHSI-8 mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten sowie mit der Wertung der vom pU nachgereichten Informationen zu den in der Analyse fehlenden Daten, insbesondere hinsichtlich der Studie REACH, beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Ereigniszeitanalysen zum FHSI-8 für das Responsekriterium 5 Punkte (Zeit bis zur Verschlechterung) nachgereicht [5].

Dies sind zum einen Ereigniszeitanalysen jeweils auf Basis der einzelnen Studien REACH und REACH-2 sowie eine Metaanalyse der beiden Studien. Darüber hinaus legt der pU Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, für die zum FHSI-8 Daten sowohl zu Studienbeginn als auch mindestens 1 Folgerhebung vorlagen, jeweils für die Studien REACH und REACH-2.

Ergebnisse

Anteil der in der Auswertung zum FHSI-8 berücksichtigten Patientinnen und Patienten

In den vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte anhand des FHSI-8 wurden diejenigen Patientinnen und Patienten, die ausschließlich einen Wert zu Studienbeginn, nicht aber einen Folgewert im Studienverlauf, hatten, zu Tag 1 zensiert. Auch wurden diejenigen Patientinnen und Patienten zu Tag 1 zensiert, die keinen Wert zu Studienbeginn vorliegen hatten. Diese Patientinnen und Patienten gingen somit de facto nicht in die Auswertung ein. Im Dossier des pU gab es zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten diskrepante Angaben, wobei die Möglichkeit bestand, dass der Anteil bei über 30 % lag.

Der pU gibt in den im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen an, für wie viele Patientinnen und Patienten für den FHSI-8 Daten zu Studienbeginn sowie zu mindestens 1 Folgerhebung vorliegen. Demnach haben 214 (85,6 %) Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit AFP ≥ 400 ng/ml der Studie REACH (104 [87,4 %] im Ramucirumab + Best supportive Care (BSC)-Arm und 110 [84,0 %] im Placebo + BSC-Arm) neben einem Wert zu Studienbeginn auch Daten zu Folgerhebungen. In der Studie REACH-2 haben 255 (87,3 %) der Patientinnen und Patienten (178 [90,4 %] im Ramucirumab + BSC-Arm und 77 [81,1 %] im Placebo + BSC-Arm) sowohl einen Wert zu Studienbeginn, als auch für mindestens 1 Folgerhebung. Folglich gehen für jede Studie ausreichend viele Patientinnen und Patienten in die Ereigniszeitanalyse zum FHSI-8 ein, sodass diese herangezogen werden kann.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum FHSI-8 Gesamtscore wird für beide Studien als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist zum einen der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht mindestens einen Wert zu Studienbeginn sowie 1 Folgerhebung vorliegen haben (> 10 % bzw. > 5 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Therapiearmen [REACH-2]; siehe oben). Zum anderen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Der Endpunkt wurde lediglich bis 7 Tage nach Behandlungsende erhoben. Somit wird die Beobachtungszeit durch die Therapieabbruchgründe gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden (zur genauen Begründung siehe Dossierbewertung A19-73 [1]).

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Responderanalysen zum FHSI-8.

Tabelle 1: Ergebnisse (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Symptomatik (FHSI-8, Gesamtscore) ≥ 5 Punkte ^b					
REACH (AFP ≥ 400 ng/ml)	119	7,13 [4,17; 21,65] 32 (26,9)	131	2,83 [1,84; 9,03] 46 (35,1)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,014
REACH-2	197	6,97 [4,67; 9,76] 72 (36,5)	95	3,02 [2,79; 6,93] 31 (32,6)	0,65 [0,42; 1,01]; 0,056
Gesamt ^c					0,61 [0,45; 0,84]; 0,002
<p>a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test; für gepoolte Analyse jeweils stratifiziert nach Studie</p> <p>b: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>c: IPD-Metaanalyse</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best supportive Care; FSHI-8: FACT Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Symptomatik (FHSI-8)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des FHSI-8, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ramucirumab aus der Dossierbewertung A19-73 in ihrem Ausmaß nicht. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass sich beim Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber BSC ergibt. Die nachgereichten Daten zeigen nun auch einen Vorteil bei der Symptomatik.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ramucirumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-73 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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
<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: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>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.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-73 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 839). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-73_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/#dossier>.
3. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 839: Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-73. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff: Ramucirumab; mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 06.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-480/2020-01-06_Wortprotokoll_Ramucirumab-D474.pdf.
5. Lilly Deutschland. Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 839: Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-73. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve

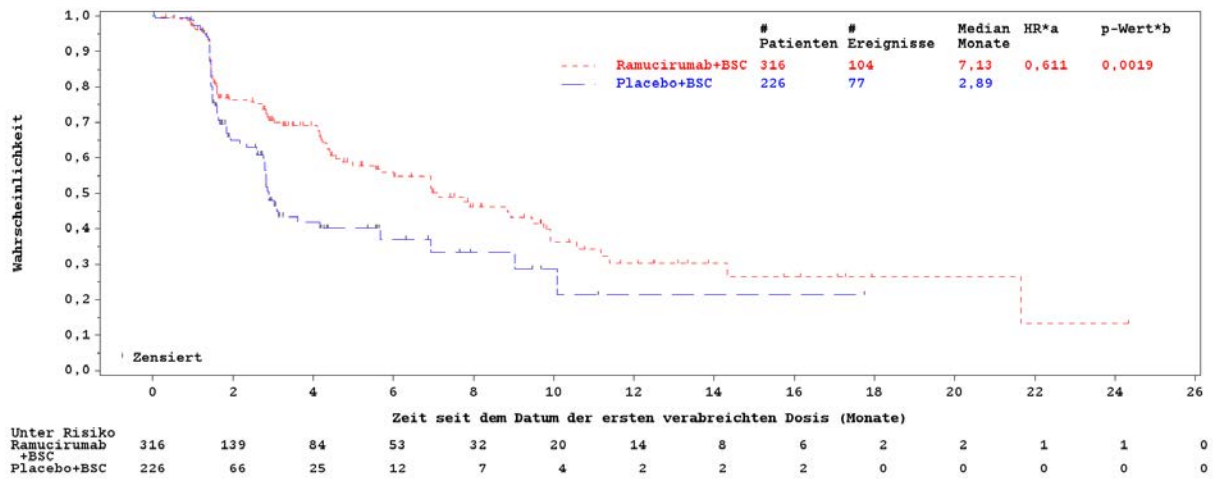


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2