



Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT 16.04.2020 B1

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019):

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care
oder
- Cabozantinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber Best-Supportive-Care:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

Studie REACH: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Betrachtung der Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml)

Studie REACH-2: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Gesamt: gepoolte Daten der Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml der REACH-Studie und der Patienten aus der REACH-2-Studie

Mortalität

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
REACH	119	7,82 [5,82; 9,33] 99 (83,2)	131	4,21 [3,68; 4,76] 116 (88,5)	0,67 [0,51; 0,90]; 0,006 ^c + 3,6 Monate
REACH-2	197	8,51 [7,00; 10,58] 147 (74,6)	95	7,29 [5,42; 9,07] 74 (77,9)	0,71 [0,53; 0,95]; 0,020 ^c + 1,2 Monate
Gesamt ^d	316	8,08 [6,87; 9,30] 246 (77,8)	226	5,03 [4,34; 6,08] 190 (84,1)	0,69 [0,57; 0,84]; <0,001 + 3,1 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-73) und dem Addendum (A20-03) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
REACH	119	2,7 [1,5; 2,8] 106 (89,1)	131	1,5 [1,4; 2,1] 122 (93,1)	0,70 [0,53; 0,92] 0,0106 ^c +1,2 Monate
REACH-2	197	2,83 [2,76; 4,11] 172 (87,3)	95	1,61 [1,45; 2,69] 86 (90,5)	0,45 [0,34; 0,60] <0,0001 ^c +1,2 Monate
Gesamt ^d	316	2,79 [2,73; 2,83] 278 (88,0)	226	1,54 [1,45; 2,00] 209 (92,5)	0,57 [0,47; 0,69] <0,0001 +1,3 Monate
Symptomatik					
REACH					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	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					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	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^d					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f					0,61 [0,45; 0,84] 0,002
Gesundheitszustand					
REACH					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	119	1,87 [1,51; 2,96] 64 (53,8)	131	1,48 [1,45; 1,68] 69 (52,7)	0,810 [0,547; 1,143] 0,2179
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	119	1,91 [1,51; 2,96] 63 (52,9)	131	1,58 [1,48; 1,84] 66 (50,4)	0,846 [0,596; 1,200] 0,3276

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
REACH-2					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,723 [0,498; 1,049] 0,0851
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,715 [0,493; 1,037] 0,0753
Gesamt					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	316	2,83 [2,33; 3,25] 160 (50,6)	226	1,64 [1,48; 1,87] 111 (49,1)	0,769 [0,596; 0,991] 0,0388
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	316	2,86 [2,33; 3,29] 159 (50,3)	226	1,64 [1,51; 1,94] 108 (47,8)	0,782 [0,605; 1,011] 0,0550

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben

Nebenwirkungen⁹

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
REACH	119	0,23 [0,10; 0,39] 115 (96,6)	128	0,43 [0,30; 0,49] 124 (96,9)	-
REACH-2	197	0,33 [0,20; 0,39] 191 (97,0)	95	0,46 [0,26; 0,56] 82 (86,3)	-

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
REACH	119	14,49 [5,85; n.b.] 43 (36,1)	128	6,74 [3,09; n.b.] 47 (36,7)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,75
REACH-2	197	16,39 [7,62; n. b.] 66 (33,5)	95	6,14 [3,94; 9,86] 27 (28,4)	0,81 [0,51; 1,29] 0,38
Gesamt ^d	316	14,49 [7,62; n.b.] 109 (34,5)	223	6,74 [3,94; 18,07] 74 (33,2)	0,88 [0,64; 1,20]; 0,41
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
REACH	119	3,25 [2,00; 7,13] 65 (54,6)	128	2,33 [1,87; 3,42] 74 (57,8)	0,89 [0,64; 1,25]; 0,48
REACH-2	197	3,65 [2,60; 5,16] 116 (58,9)	95	5,06 [2,79; 6,14] 42 (44,2)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,84
Gesamt ^d	316	3,61 [2,63; 4,67] 181 (57,3)	223	3,09 [2,33; 3,91] 116 (52,0)	0,96 [0,75; 1,22]; 0,71
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
REACH	119	24,18 [14,62; 24,18] 17 (14,3)	128	n.e. [7,56; n.b.] 13 (10,2)	1,09 [0,52; 2,27]; 0,827
REACH-2	197	19,55 [13,37; n.b.] 35 (17,8)	95	n.e. 10 (10,5)	1,07 [0,51; 2,22]; 0,87
Gesamt ^d	316	19,55 [14,62; n.b.] 52 (16,5)	223	n.e. 23 (10,3)	1,08 [0,64; 1,81]; 0,78
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Ödem peripher (PT, UE)					
REACH	119	7,85 [5,52; n.b.] 42 (35,3)	128	n.e. [6,11; n.b.] 25 (19,5)	1,83 [1,11; 3,01] 0,016
REACH-2	197	16,59 [8,80; n.b.] 50 (25,4)	95	n.e. 13 (13,7)	1,58 [0,85; 2,93] 0,142

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^d	316	16,59 [8,77; n.b.] 92 (29,1)	223	n.e. 38 (17,0)	1,73 [1,17; 2,55] 0,005
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)					
REACH	119	k. A. 4 (3,3) ^h	128	k. A. 0 (0) ^h	n. b. ⁱ ; k. A.
REACH-2	197	n. e. [13,57; n. b.] 11 (5,6)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,111
Gesamt ^d	316	n. e. 15 (4,7)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,022
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. [7,95; n. b.] 25 (21,0)	128	n. e. [6,74; n. b.] 17 (13,3)	1,35 [0,72; 2,51] 0,35
REACH-2	197	n. e. [9,26; n. b.] 49 (24,9)	95	n. e. [6,44; n. b.] 8 (8,4)	2,27 [1,06; 4,87]; 0,030
Gesamt ^d	316	n. e. [9,26; n. b.] 74 (23,4)	223	n.e. [6,74; n. b.] 25 (11,2)	1,69 [1,05; 2,70]; 0,028
Kopfschmerz (PT, UE)					
REACH	119	n. e. 25 (21,0)	128	n. e. [7,52; n. b.] 9 (7,0)	3,16 [1,48; 6,78]; 0,002
REACH-2	197	k. A. 28 (14,2)	95	k. A. 5 (5,3)	2,69 [1,03; 6,97] k. A.
Gesamt ^d	316	n. e. 53 (16,8)	223	n. e. 14 (6,3)	2,97 [1,63; 5,41]; <0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. 11 (9,2)	128	n. e. 5 (3,9)	2,12 [0,73; 6,14]; 0,156
REACH-2	197	22,47 [13,34; 22,47] 26 (13,2)	95	n. e. 4 (4,2)	2,40 [0,83; 7,00]; 0,098

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^d	316	22,47 [n. b.] 31 (11,7)	223	n. e. 9 (4,0)	2,26 [1,07; 4,79]; 0,029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	13,54 [10,15; n. b.] 17 (14,3)	128	18,07 [4,24; n.b.] 27 (21,1)	0,56 [0,30; 1,04]; 0,061
REACH-2	197	n. e. 20 (10,2)	95	9,86 [n. b.] 9 (9,5)	0,74 [0,33; 1,65]; 0,457
Gesamt ^d	316	n. e. [15,41; n. b.] 37 (11,7)	223	18,07 [9,86; n. b.] 36 (16,1)	0,62 [0,38; 1,004]; 0,0499
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 14 (11,8)	128	n. e. 3 (2,3)	4,60 [1,32; 16,09]; 0,009
REACH-2	197	n. e. 24 (12,2)	95	n. e. 5 (5,3)	1,98 [0,75; 5,23]; 0,161
Gesamt ^d	316	n. e. 38 (12,0)	223	n. e. 8 (3,6)	2,87 [1,32; 6,24]; 0,006
Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	15,87 [15,87; n. b.] 12 (9,4)	0,22 [0,06; 0,78] 0,010 n. b.
REACH-2	197	n. e. 0 (0)	95	n. e. 0 (0)	n. b.
Gesamt ^d	316	n. e. 3 (0,9)	223	15,87 [15,87; n. b.] 12 (5,4)	0,22 [0,06; 0,78]; 0,010
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)^k					
REACH	119	n. e. 16 (13,4)	128	n. e. [6,44; n. b.] 29 (22,7)	0,52 [0,28; 0,96]; 0,034

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
REACH-2	197	17,51 [11,99; n. b.] 28 (14,2)	95	n. e. 11 (11,6)	0,68 [0,32; 1,42]; 0,295
Gesamt ^d	316	n. e. [13,83; n.b.] 44 (13,9)	223	n. e. [8,25; n. b.] 40 (17,9)	0,58 [0,36; 0,92]; 0,020

Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)

REACH	119	13,37 [5,55; n. b.] 31 (26,1)	128	16,62 [4,24; n. b.] 28 (21,9)	1,10 [0,66; 1,85]; 0,717
REACH-2	197	19,55 [11,99; n. b.] 48 (24,4)	95	9,86 [n. b.] 12 (12,6)	1,46 [0,77; 2,78]; 0,242
Gesamt ^d	316	13,83 [11,99; n. b.] 79 (25,0)	223	16,62 [9,86; n. b.] 40 (17,9)	1,24 [0,83; 1,84]; 0,296

hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)

REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,071
REACH-2	197	n. e. 3 (1,5)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,431
Gesamt ^d	316	n. e. 6 (1,9)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,053

a Sofern nicht anders angegeben, HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test; für gepoolte Analyse jeweils stratifiziert nach Studie.

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Analyse stratifiziert nach den Randomisierungsstrata der jeweiligen Studie

d IPD-Metaanalyse

e Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

g Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.

h Berechnung des IQWiG

i Da in mindestens 1 Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden.

k Beinhaltet die PTs Aspartataminotransferase erhöht und Bilirubin im Blut erhöht.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D= European Quality of Life – 5 Dimensions; FHSI-8 = FACT Hepatobiliary Symptom Index-8; HR = Hazard Ratio; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID =

minimal important difference; mm = Millimeter; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil in der Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

ca. 500 bis 2.200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cyramza® (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	74.410,58 €
+ Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib	
Cabozantinib	65.515,31 €
+ Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2020)

² Die Kosten für Best-Supportive-Care werden an dieser Stelle zusätzlich abgebildet, da Best-Supportive-Care auch eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,1 €