



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Ramucirumab

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang	29
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren.....	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung.....	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2 Nutzenbewertung	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4 Therapiekosten.....	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44

5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	44
5.2	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	72
5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	81
5.4	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh.....	88
5.5	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH.....	96
5.6	Stellungnahme: DGHO e.V. und DGVS e.V.....	103
D.	Anlagen.....	121
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	121
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	134

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Cyramza[®] mit dem Wirkstoff Ramucirumab wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet „Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 16. Juli 2015 über die Nutzenbewertung von Ramucirumab auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) beschlossen.

Aufgrund der Zulassung für weitere Anwendungsgebiete wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Cyramza® aufgehoben, infolge dessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 28. Januar 2016 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. April 2016, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Zudem hat der G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (Patientenpopulation a) die Studienergebnisse (Studie RAINBOW) aus dem Erstbeschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015 herangezogen. Dies ist gerechtfertigt, da sowohl das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für das vorliegende Verfahren als auch der Beschluss des G-BA vom 16. Juli 2015 auf dergleichen Datengrundlage aus der Studie RAINBOW basiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat bestätigt, dass sich zwischenzeitlich die Datenlage nicht geändert hat.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ramucirumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza®) gemäß Fachinformation

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie ist

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Monotherapie mit Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie von Ramucirumab mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ist

- Best-Supportive-Care.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Ramucirumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich die chirurgische Resektion in Betracht.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ramucirumab: Beschluss vom 16. Juli 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.

Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.

Carmustin:

Derzeit ist kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Carmustin in Deutschland im Verkehr.

Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Patientenpopulation b), ist davon auszugehen, dass eine Chemotherapie grundsätzlich nicht Betracht kommt. Für diese Patienten steht nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine weitere, alternative tumorspezifische Standardtherapie zur Verfügung. Die weitere Behandlung erfolgt patientenindividuell mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).

Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel wie folgt bewertet:

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie RAINBOW, der pivotalen Zulassungsstudie für Ramucirumab + Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Monaten nach einer Erstlinientherapie mit einer Kombination aus Platin- und Fluoropyrimidin-Wirkstoff mit oder ohne Anthrazyklin (Epirubicin oder Doxorubicin).

Insgesamt wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt, 330 Patienten in den Interventionsarm (Ramucirumab + Paclitaxel) und 335 Patienten in den Kontrollarm (Placebo + Paclitaxel).

Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2010 bis Juli 2013 (finaler Datenschnitt) in 170 Zentren in 27 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kom-

men. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; die mediane Überlebenszeit betrug 9,6 Monate unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber 7,4 Monaten unter der Behandlung mit Paclitaxel, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 2,2 Monaten im Median unter der Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel erzielt worden ist (Hazard Ratio: 0,807 [0,678; 0,962], p-Wert = 0,0169).

Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und einer insgesamt schlechten Prognose wird die unter Ramucirumab + Paclitaxel erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für die Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel zeigt sich gegenüber Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS): 4,4 Monate versus 2,9 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,635 [0,536; 752], p < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie RAINBOW über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unter-

schiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie RAINBOW mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik sowie Responderanalysen vor.

Aufgrund der bereits ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) sehr geringen Rücklaufquoten von 53 % bzw. 37 % in den beiden Studienarmen, die zu den folgenden Erhebungszeitpunkten weiter abnehmen, sind die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik potenziell verzerrt und kritisch zu betrachten. Bei der Responderanalyse werden nur die Daten bis zum 2. Erhebungszeitpunkt (2. Zyklus der Behandlung) berücksichtigt.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden können.

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich für Ramucirumab + Paclitaxel ein statistisch signifikanter Vorteil bei Übelkeit und Erbrechen und ein statistisch signifikanter Nachteil bei Diarrhö. Bei den weiteren erfassten Symptomen – Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung – liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Responderanalyse zum Zyklus 2 zeigt sich für alle Symptome kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen zur Symptomatik weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + Paclitaxel ableiten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde durch die VAS (visuelle Analogskala) des Fragebogens EQ-5D erfasst. Diese Daten werden unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet.

Aufgrund sehr geringer Rücklaufquoten bereits ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) und dem damit einhergehenden Verzerrungspotential werden die Daten nur bis Zyklus 2 berücksichtigt. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich, basierend auf den deskriptiven Auswertungen, in beiden Behandlungsgruppen keine relevante Änderung im EQ-5D-VAS gegenüber der Baseline-Erhebung.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + Paclitaxel ableiten.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RAINBOW anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Es liegen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Responderanalysen vor. Wie bereits oben dargelegt, sind aufgrund der sehr geringen Rücklaufquoten des Fragebogens ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell verzerrt und kritisch zu betrachten. Bei der Responderanalyse werden nur die Daten bis zum 2. Erhebungszeitpunkt (2. Zyklus der Behandlung) berücksichtigt.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden können.

Aus den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht für die Skala zur emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Ramucirumab + Paclitaxel hervor. Bei den übrigen Skalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den Responderanalysen zum 2. Zyklus zeigt sich für die

Skalen der körperlichen, emotionalen, kognitiven und Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + Paclitaxel. Bei den übrigen Skalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammengefasst liegen auf Basis der vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität teilweise statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ramucirumab + Paclitaxel vor, bei zugleich keinen statistisch signifikanten negativen Ergebnissen. Diese Daten sind aufgrund der oben beschriebenen Limitationen mit großer Unsicherheit behaftet und haben daher eine nur sehr geringe Aussagekraft, weshalb sie nur eingeschränkt für die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) hat in der Studie RAINBOW nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren. Unter Ramucirumab + Paclitaxel waren im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel insgesamt mehr Patienten von mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 betroffen. Zudem kam es unter Ramucirumab + Paclitaxel häufiger zu Therapieabbrüchen aufgrund eines UE. Hierbei sind allerdings die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen (18,9 Wochen im Median unter Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel vs. ca. 12,1 Wochen im Median unter Paclitaxel) zu berücksichtigen. Um diesem Ungleichgewicht bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsdauern zu begegnen, werden neben den Ereignisraten in der jeweiligen Behandlungsgruppe zudem die vorliegenden zeitadjustierten bzw. Time-to-Event-Analysen herangezogen.

Häufigste unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

Die unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonien (14,1 vs. 2,4 %) und das Eintreten einer Tumorprogression (14,4 vs. 17,9 %).

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen werden zudem die zeitadjustierten bzw. Time-to-Event-Analysen herangezogen. In der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte UE (gesamt), schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund eines UE. Dagegen zeigt sich in der Time-to-Event-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Auch bei der ergänzend durchgeführten zeitgewichteten Analyse der mean cumulative functions (MCF), die auch wiederholt auftretende Ereignisse erfasst, wurde für schwere UE vom Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel festgestellt. Hinsichtlich der schwerwiegenden UE (SUE) zeigte diese Analyse keinen Unterschied.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (jeglicher Grad)

In der Studie traten unter Ramucirumab + Paclitaxel vor allem Hypertonien, Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurien vermehrt auf. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in den Time-to-Event-Analysen.

In Anbetracht aller Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich der Bewertung der Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der Studie RAINBOW vor.

In der Gesamtbetrachtung wird der Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebenszeit sowie einem positiven Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung des Nachteils bei den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird, mit Ausnahme eines hohen Verzerrungspotenzials bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen, als niedrig eingeschätzt.

Die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind jedoch aufgrund oben beschriebener Limitationen mit großer Unsicherheit behaftet und haben daher eine nur sehr geringe Aussagekraft. In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegt die nur sehr geringe Aussagekraft der vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität schwer, weshalb die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Für Ramucirumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie REGARD vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Best-Supportive-Care gegenüber Best-Supportive-Care.

Die Studie REGARD ist nicht geeignet den Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die relevante Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet – also Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind – abzubilden.

Nach den Ein- oder Ausschlusskriterien der REGARD-Studie wurde die Studienpopulation nicht danach ausgewählt, inwieweit für die Patienten eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel infrage kommt. Kriterien hätten beispielsweise Kontraindikationen gegenüber Paclitaxel oder auch ein reduzierter Allgemeinzustand der Patienten sein können, weshalb eine Chemotherapie für diese Patienten nicht in Betracht kommt. Allerdings weist der hohe Anteil der Patienten, welche nach Ende der Studienbehandlung eine Chemotherapie erhielten (29 % nach Ramucirumab + Best-Supportive-Care und 38 % nach Best-Supportive-Care), darauf hin, dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre. Angesichts des progredienten Verlaufs der vorliegenden Erkrankung kann zudem angenommen werden, dass zu Studienbeginn noch mehr Patienten für eine Chemotherapie infrage gekommen wären als zum Studienende.

Die oben angeführten Kritikpunkte werden auch im *European Public Assessment Report (EPAR)* adressiert. Aus Sicht der EMA erfüllt nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die zugelassene Ramucirumab-Monotherapie, wobei die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege.²

Im vorliegenden Verfahren wurden keine Belege dafür vorgelegt, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet handelt oder dass die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab übertragbar sind.

Zusammengefasst ist die Studie REGARD nicht geeignet den Zusatznutzen einer Monotherapie mit Ramucirumab für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war diese Patientenpopulation abzubilden, der Anteil dieser Patientenpopulation in der Studie nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens ausreicht und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patientenpopulation nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015 zugrunde gelegt.

Im vorliegenden Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Spannweite von ca. 900 bis 4 700 Patienten. Die untere Grenze der Spannweite wird als Unterschätzung beurteilt, die obere Grenze ist mit großer Unsicherheit behaftet, weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass diese Zahlen eine bessere Schätzung der Patientenzahlen gegenüber dem Erstbeschluss darstellen und deshalb auch nicht für den vorliegenden Beschluss herangezogen werden.

Eine Unterteilung der Patientenzahl in die Patientenpopulationen a) „Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel“ und b) „Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind“ kann nicht vorgenommen werden, da hierzu keine verlässliche Datengrundlage vorliegt.

² European Medicines Agency. CHMP assessment report: Cyramza, vom 25. September 2014.

2.3 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: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

1) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ramucirumab	28-Tage-Zyklus: Tag 1 und 15	13 ³	2	26
Paclitaxel	28-Tage-Zyklus:	13 ³	3	39

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Tag 1, 8 und 15			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
patientenindividuell unterschiedlich				

2) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ramucirumab	14-Tage-Zyklus: Tag 1	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Paclitaxel	80 mg/m ²	151,2 mg	2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

2) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ramucirumab	647,75 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	610,72 € [1,77 € ⁴ ; 35,26 € ⁵]
	3 143,93 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 965,88 € [1,77 € ⁴ ; 176,28 € ⁵]
Paclitaxel	361,20 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	342,81 € [1,77 € ⁴ ; 16,62 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁶	Kosten pro Leistung ⁷	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: ⁸		11,67	39	455,13 €
	Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	39	280,80 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	39	72,54 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	39	101,79 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁸ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel Accord (Stand: 04/2015)

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. Februar 2016, eingegangen am 18. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 31. März 2016 statt.

Am 29. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

29. April 2016, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ramucirumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. September 2016 zu dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ramucirumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2016
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2016
BAnz AT 11.01.2017 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2014):

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Studie Rainbow: Ramucirumab + Paclitaxel vs. Paclitaxel + Placebo

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Primäre Analyse (stratifiziert)^b</i>	330	9,6 [8,5;10,8] 256 (77,6)	335	7,4 [6,3;8,4] 260 (77,6)	HR: 0,807 [0,678; 0,962] p = 0,0169 + 2,2 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
<i>Primäre Analyse (stratifiziert)^b</i>	330	4,4 [4,2;5,3] 279 (84,5)	335	2,9 [2,8;3,0] 296 (88,4)	HR: 0,635 [0,536; 0,752] p < 0,0001 + 1,5 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	330	2,8 [2,3; 3,0] 194 (58,8)	335	2,8 [1,9; 3,0] 174 (51,9)	HR: 0,823 [0,666; 1,016] p = 0,0654
Übelkeit und Erbrechen	330	7,4 [4,6; 9,0] 121 (36,7)	335	4,4 [4,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,746 [0,574; 0,969] p = 0,0256 + 3,0 Monate
Schmerzen	330	4,2 [3,3; 4,6] 149 (45,2)	335	3,1 [2,9; 4,1] 137 (40,9)	HR: 0,808 [0,636; 1,027] p = 0,0705
Dyspnoe	330	5,3 [3,5; 6,5] 133 (40,3)	335	4,3 [3,5; 5,6] 110 (32,8)	HR: 0,992 [0,766; 1,286] p = 0,9486
Schlaflosigkeit	330	5,8 [4,3; 9,0] 118 (35,8)	335	4,3 [3,1; 5,8] 107 (31,9)	HR: 0,807 [0,617; 1,057] p = 0,1182

⁹ Daten zur RAINBOW-Studie aus dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015.

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Appetitverlust	330	4,5 [4,2; 6,9] 133 (40,3)	335	4,6 [3,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,813 [0,631; 1,048] p = 0,1097
Verstopfung	330	5,6 [4,2; 7,7] 124 (37,6)	335	5,1 [4,2; 7,6] 93 (27,8)	HR: 0,980 [0,743; 1,292] p = 0,8856
Diarrhö	330	4,3 [4,1; 5,7] 138 (41,8)	335	5,0 [4,2; n. e.] 83 (24,8)	HR: 1,333 [1,007; 1,764] p = 0,0420 -0,7 Monate
Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>p-Wert^c</i>
Fatigue	147 (44,5)	183 (55,5)	142 (42,4)	193 (57,6)	0,5848
Übelkeit und Erbrechen	200 (60,6)	130 (39,4)	186 (55,5)	149 (44,5)	0,2086
Schmerzen	185 (56,0)	145 (44,0)	164 (49,0)	171 (51,0)	0,0741
Dyspnoe	189 (57,3)	141 (42,7)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,3493
Schlaflosigkeit	193 (58,5)	137 (41,5)	175 (52,2)	160 (47,8)	0,1187
Appetitverlust	197 (59,7)	133 (40,3)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,1830
Verstopfung	194 (58,8)	136 (41,2)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,1841
Diarrhö	186 (56,4)	144 (43,6)	181 (54,0)	154 (46,0)	0,5853
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – deskriptive Auswertung bis Zyklus 2					
	<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		n.b.
	-0,5 (20,03)		1,7 (17,52)		n.b.

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^o – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
Globaler Gesundheitsstatus	330	3,0 [2,9; 4,2] 161 (48,8)	335	3,2 [2,9; 4,3] 136 (40,6)	HR: 0,929 [0,734; 1,176] p = 0,5413
Körperliche Funktion	330	4,2 [3,1; 4,6] 173 (52,4)	335	3,0 [2,9; 4,2] 148 (44,2)	HR: 0,834 [0,663; 1,048] p = 0,1159
Rollenfunktion	330	2,9 [2,8; 3,1] 190 (57,6)	335	2,9 [2,8; 3,1] 171 (51,0)	HR: 0,868 [0,703; 1,071] p = 0,1828
Emotionale Funktion	330	7,0 [4,6; 9,8] 112 (33,9)	335	4,2 [3,1; 5,5] 117 (34,9)	HR: 0,642 [0,491; 0,840] p = 0,0012 + 2,8 Monate
Kognitive Funktion	330	4,2 [4,2; 4,5] 150 (45,5)	335	3,0 [2,8; 4,2] 132 (39,4)	HR: 0,803 [0,633; 1,019] p = 0,0752
Soziale Funktion	330	2,9 [2,8; 4,2] 167 (50,6)	335	3,1 [2,9; 3,3] 140 (41,8)	HR: 0,933 [0,741; 1,175] p = 0,5389
Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
EORTC QLQ-C30 ^o – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>p-Wert^c</i>
Globaler Gesundheitsstatus	175 (53,0)	155 (47,0)	166 (49,6)	169 (50,4)	0,3937
Körperliche Funktion	184 (55,8)	146 (44,2)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,0362
Rollenfunktion	170 (51,5)	160 (48,5)	146 (43,6)	189 (56,4)	0,0437
Emotionale Funktion	210 (63,6)	120 (36,4)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,0180
Kognitive Funktion	189 (57,3)	141 (42,7)	157 (46,9)	178 (53,1)	0,0083
Soziale Funktion	178 (53,9)	152 (46,1)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,1035

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Nebenwirkungen					
Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE):					
UE (gesamt)	327	n. b. 324 (99,1)	329	n. b. 322 (97,9)	HR: 1,150 [0,985; 1,342] n. b.
Schwerwiegende UE	327	7,1 [5,7; 9,3] 153 (46,8)	329	6,2 [4,4; 14,6] 139 (42,2)	HR: 0,897 [0,712; 1,131] p = 0,3612
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	327	1,4 [1,0; 1,8] 267 (81,7)	329	2,8 [1,9; 3,2] 206 (62,6)	HR: 1,461 [1,218; 1,753] p < 0,0001 -1,4 Monate
UE, die zum Therapieabbruch führten	327	10,6 [8,3; 12,5] 102 (31,2)	329	10,7 [8,5; n. e.] 80 (24,3)	HR: 0,965 [0,719; 1,296] p = 0,8101
Analyse wiederholt auftretender Ereignisse über die Zeit:					
Schwerwiegende UE	327	–	329	–	HR: 0,963 [0,760; 1,222]
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	327	–	329	–	HR: 1,625 [1,379; 1,916]
Endpunkt	N	Ramucirumab + Paclitaxel n (%)	N	Paclitaxel + Placebo n (%)	
Häufigste UE vom CTCAE-Grad ≥ 3: ^d					
Neutropenien	327	133 (40,7)	329	62 (18,8)	
Leukopenien	327	57 (17,4)	329	22 (6,7)	
Tumorprogression	327	47 (14,4)	329	59 (17,9)	
Hypertonien	327	46 (14,1)	329	8 (2,4)	
Häufigste UE von besonderem Interesse (≥ 10 %): ^d					
Hypertonie	327	78 (23,9)	329	16 (4,9)	
Blutungen/ Hämorrhagien	327	n. b.	329	n. b.	
Nasenbluten	327	100 (30,6)	329	23 (7,0)	
Proteinurie	327	54 (16,5)	329	20 (6,1)	
Leberschädigung/-versagen	327	n. b.	329	n. b.	

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] ^e <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] ^e <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz ^a
Zeit bis zum Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jeglicher Grad): ⁿ					
Arterielle Thromboembolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (1,5)	HR: 0,985 [0,299; 3,248] p = 0,9801
Blutungen/ Hä-morrhagien	327	6,0 [5,2; 12,5] 137 (41,9)	329	n. e. [14,3; n. e.] 59 (17,9)	HR: 2,863 [2,027; 4,042] p < 0,0001
Blutungen/ Hä-morrhagien: gastrointestinale Blutungen	327	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (10,1)	329	n. e. [14,3; n. e.] 20 (6,1)	HR: 1,342 [0,766; 2,352] p = 0,3021
Herzinsuffizienz	327	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (2,4)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	HR: 1,727 [0,519; 5,749] p = 0,3670
Gastrointestinale Perforation	327	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,3)	HR: 3,070 [0,340; 27,743] p = 0,2936
Hypertonie	327	n. e. [12,9; n. e.] 82 (25,1)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	HR: 4,289 [2,603; 7,068] p < 0,0001
Infusionsreaktion	327	22,0 [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (3,6)	HR: 1,500 [0,724; 3,107] p = 0,2735
Proteinurie	327	19,6 [12,9; n. e.] 55 (16,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (6,1)	HR: 2,390 [1,430; 3,995] p = 0,0006
Nierenversagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 22 (6,7)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (4,3)	HR: 1,211 [0,616; 2,384] p = 0,5781
Venöse Thromboembolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (4,0)	329	22,2 [22,2; n. e.] 18 (5,5)	HR: 0,591 [0,287; 1,216] p = 0,1490
Leberschädigung/-versagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 54 (16,5)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12,5)	HR: 1,168 [0,777; 1,757] p = 0,4542

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b Primäre Analyse (stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung).
- ^c 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert/stabil) vs. „verschlechtert/fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen.
- ^d Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+Paclitaxel berücksichtigt werden (18,9 Wochen vs. 12,1 Wochen).
- ^e Berechnet nach Kaplan-Meier.
- ^f Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.
- ^g Wald-Test der Therapie-Subgruppen Interaktion des Cox-Modells ohne Stratifizierung; falls das Maximum der Kaplan-Meier-Kurven unter 0,5 (Wahrscheinlichkeit) lag, konnte der Median nicht berechnet werden.
- ^h Median konnte für einen Teil der UE nicht berechnet werden (siehe auch Fußnote^g).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

ca. 5 900 bis 7 900 Patienten

(Keine Unterteilung der Patientenzahl in die Patientenpopulationen zu Buchstabe a) und b), da hierzu keine robuste Datengrundlage vorliegt.)

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: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	26 739,18 € 455,13 €
gesamt	136 064,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1 846 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

- I. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 11. Januar 2017
BAnz AT 11.01.2017 B2
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ramucirumab**

Vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. September 2016 zu dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ramucirumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2014):

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.



b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Studie Rainbow: Ramucirumab + Paclitaxel vs. Paclitaxel + Placebo

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Primäre Analyse (stratifiziert) ^b	330	9,6 [8,5; 10,8] 256 (77,6)	335	7,4 [6,3; 8,4] 260 (77,6)	HR: 0,807 [0,678; 0,962] p = 0,0169 +2,2 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
Primäre Analyse (stratifiziert) ^b	330	4,4 [4,2; 5,3] 279 (84,5)	335	2,9 [2,8; 3,0] 296 (88,4)	HR: 0,635 [0,536; 0,752] p < 0,0001 +1,5 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^b – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	330	2,8 [2,3; 3,0] 194 (58,8)	335	2,8 [1,9; 3,0] 174 (51,9)	HR: 0,823 [0,666; 1,016] p = 0,0654
Übelkeit und Erbrechen	330	7,4 [4,6; 9,0] 121 (36,7)	335	4,4 [4,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,746 [0,574; 0,969] p = 0,0256 +3,0 Monate
Schmerzen	330	4,2 [3,3; 4,6] 149 (45,2)	335	3,1 [2,9; 4,1] 137 (40,9)	HR: 0,808 [0,636; 1,027] p = 0,0705
Dyspnoe	330	5,3 [3,5; 6,5] 133 (40,3)	335	4,3 [3,5; 5,6] 110 (32,8)	HR: 0,992 [0,766; 1,286] p = 0,9486
Schlaflosigkeit	330	5,8 [4,3; 9,0] 118 (35,8)	335	4,3 [3,1; 5,8] 107 (31,9)	HR: 0,807 [0,617; 1,057] p = 0,1182
Appetitverlust	330	4,5 [4,2; 6,9] 133 (40,3)	335	4,6 [3,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,813 [0,631; 1,048] p = 0,1097
Verstopfung	330	5,6 [4,2; 7,7] 124 (37,6)	335	5,1 [4,2; 7,6] 93 (27,8)	HR: 0,980 [0,743; 1,292] p = 0,8856
Diarrhö	330	4,3 [4,1; 5,7] 138 (41,8)	335	5,0 [4,2; n. e.] 83 (24,8)	HR: 1,333 [1,007; 1,764] p = 0,0420 -0,7 Monate

¹ Daten zur RAINBOW-Studie aus dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015.



Endpoint	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^b – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	nicht verschlechtert n (%)	verschlechtert oder fehlende Werte n (%)	nicht verschlechtert n (%)	verschlechtert oder fehlende Werte n (%)	p-Wert ^c
Fatigue	147 (44,5)	183 (55,5)	142 (42,4)	193 (57,6)	0,5848
Übelkeit und Erbrechen	200 (60,6)	130 (39,4)	186 (55,5)	149 (44,5)	0,2086
Schmerzen	185 (56,0)	145 (44,0)	164 (49,0)	171 (51,0)	0,0741
Dyspnoe	189 (57,3)	141 (42,7)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,3493
Schlaflosigkeit	193 (58,5)	137 (41,5)	175 (52,2)	160 (47,8)	0,1187
Appetitverlust	197 (59,7)	133 (40,3)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,1830
Verstopfung	194 (58,8)	136 (41,2)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,1841
Diarrhö	186 (56,4)	144 (43,6)	181 (54,0)	154 (46,0)	0,5853
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – deskriptive Auswertung bis Zyklus 2					
	mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)		mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)		n. b.
	-0,5 (20,03)		1,7 (17,52)		n. b.

Endpoint	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30^b – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
Globaler Gesund- heitsstatus	330	3,0 [2,9; 4,2] 161 (48,8)	335	3,2 [2,9; 4,3] 136 (40,6)	HR: 0,929 [0,734; 1,176] p = 0,5413
Körperliche Funktion	330	4,2 [3,1; 4,6] 173 (52,4)	335	3,0 [2,9; 4,2] 148 (44,2)	HR: 0,834 [0,663; 1,048] p = 0,1159
Rollenfunktion	330	2,9 [2,8; 3,1] 190 (57,6)	335	2,9 [2,8; 3,1] 171 (51,0)	HR: 0,868 [0,703; 1,071] p = 0,1828
Emotionale Funktion	330	7,0 [4,6; 9,8] 112 (33,9)	335	4,2 [3,1; 5,5] 117 (34,9)	HR: 0,642 [0,491; 0,840] p = 0,0012 +2,8 Monate
Kognitive Funktion	330	4,2 [4,2; 4,5] 150 (45,5)	335	3,0 [2,8; 4,2] 132 (39,4)	HR: 0,803 [0,633; 1,019] p = 0,0752
Soziale Funktion	330	2,9 [2,8; 4,2] 167 (50,6)	335	3,1 [2,9; 3,3] 140 (41,8)	HR: 0,933 [0,741; 1,175] p = 0,5389



Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
EORTC QLQ-C30^b – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	nicht verschlechtert n (%)	verschlechtert oder fehlende Werte n (%)	nicht verschlechtert n (%)	verschlechtert oder fehlende Werte n (%)	p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus	175 (53,0)	155 (47,0)	166 (49,6)	169 (50,4)	0,3937
Körperliche Funktion	184 (55,8)	146 (44,2)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,0362
Rollenfunktion	170 (51,5)	160 (48,5)	146 (43,6)	189 (56,4)	0,0437
Emotionale Funktion	210 (63,6)	120 (36,4)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,0180
Kognitive Funktion	189 (57,3)	141 (42,7)	157 (46,9)	178 (53,1)	0,0083
Soziale Funktion	178 (53,9)	152 (46,1)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,1035

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a

Nebenwirkungen**Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE):**

UE (gesamt)	327	n. b. 324 (99,1)	329	n. b. 322 (97,9)	HR: 1,150 [0,985; 1,342] n. b.
Schwerwiegende UE	327	7,1 [5,7; 9,3] 153 (46,8)	329	6,2 [4,4; 14,6] 139 (42,2)	HR: 0,897 [0,712; 1,131] p = 0,3612
UE vom CTCAE- Grad ≥ 3	327	1,4 [1,0; 1,8] 267 (81,7)	329	2,8 [1,9; 3,2] 206 (62,6)	HR: 1,461 [1,218; 1,753] p < 0,0001 -1,4 Monate
UE, die zum Therapieabbruch führten	327	10,6 [8,3; 12,5] 102 (31,2)	329	10,7 [8,5; n. e.] 80 (24,3)	HR: 0,965 [0,719; 1,296] p = 0,8101

Analyse wiederholt auftretender Ereignisse über die Zeit:

Schwerwiegende UE	327	-	329	-	HR: 0,963 [0,760; 1,222]
UE vom CTCAE- Grad ≥ 3	327	-	329	-	HR: 1,625 [1,379; 1,916]

Endpunkt	N	Ramucirumab + Paclitaxel n (%)	N	Paclitaxel + Placebo n (%)
Häufigste UE vom CTCAE-Grad ≥ 3:^d				
Neutropenien	327	133 (40,7)	329	62 (18,8)
Leukopenien	327	57 (17,4)	329	22 (6,7)
Tumorprogression	327	47 (14,4)	329	59 (17,9)
Hypertonien	327	46 (14,1)	329	8 (2,4)
Häufigste UE von besonderem Interesse (≥ 10 %):^d				
Hypertonie	327	78 (23,9)	329	16 (4,9)
Blutungen/ Hämorrhagien	327	n. b.	329	n. b.
Nasenbluten	327	100 (30,6)	329	23 (7,0)



Endpunkt	N	Ramucirumab + Paclitaxel n (%)	N	Paclitaxel + Placebo n (%)
Proteinurie	327	54 (16,5)	329	20 (6,1)
Leberschädigung/ -versagen	327	n. b.	329	n. b.

Endpunkt	N	Ramucirumab + Paclitaxel	N	Paclitaxel + Placebo	Intervention vs. Kontrolle
		Median in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)		Median in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^t p-Wert ^d Absolute Differenz ^a

Zeit bis zum Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jeglicher Grad):^h

Arterielle Thrombo- embolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (1,5)	HR: 0,985 [0,299; 3,248] p = 0,9801
Blutungen/ Hämorrhagien	327	6,0 [5,2; 12,5] 137 (41,9)	329	n. e. [14,3; n. e.] 59 (17,9)	HR: 2,863 [2,027; 4,042] p < 0,0001
Blutungen/ Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	327	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (10,1)	329	n. e. [14,3; n. e.] 20 (6,1)	HR: 1,342 [0,766; 2,352] p = 0,3021
Herzinsuffizienz	327	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (2,4)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	HR: 1,727 [0,519; 5,749] p = 0,3670
Gastrointestinale Perforation	327	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,3)	HR: 3,070 [0,340; 27,743] p = 0,2936
Hypertonie	327	n. e. [12,9; n. e.] 82 (25,1)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	HR: 4,289 [2,603; 7,068] p < 0,0001
Infusionsreaktion	327	22,0 [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (3,6)	HR: 1,500 [0,724; 3,107] p = 0,2735
Proteinurie	327	19,6 [12,9; n. e.] 55 (16,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (6,1)	HR: 2,390 [1,430; 3,995] p = 0,0006
Nierenversagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 22 (6,7)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (4,3)	HR: 1,211 [0,616; 2,384] p = 0,5781
Venöse Thrombo- embolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (4,0)	329	22,2 [22,2; n. e.] 18 (5,5)	HR: 0,591 [0,287; 1,216] p = 0,1490
Leberschädigung/ -versagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 54 (16,5)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12,5)	HR: 1,168 [0,777; 1,757] p = 0,4542



- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- b Primäre Analyse (stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung).
- c 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert/stabil) vs. „verschlechtert/fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen.
- d Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+Paclitaxel berücksichtigt werden (18,9 Wochen vs. 12,1 Wochen).
- e Berechnet nach Kaplan-Meier.
- f Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.
- g Wald-Test der Therapie-Subgruppen Interaktion des Cox-Modells ohne Stratifizierung; falls das Maximum der Kaplan-Meier-Kurven unter 0,5 (Wahrscheinlichkeit) lag, konnte der Median nicht berechnet werden.
- h Median konnte für einen Teil der UE nicht berechnet werden (siehe auch Fußnote⁹).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

ca. 5 900 bis 7 900 Patienten

(Keine Unterteilung der Patientenzahl in die Patientenpopulationen zu Buchstabe a und b, da hierzu keine robuste Datengrundlage vorliegt.)

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: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	26 739,18 € 455,13 €
gesamt	136 064,63 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2016)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1 846 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

patientenindividuell unterschiedlich

- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1 846 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Ramucirumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Aufhebung des Orphan Drug-Status) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 4
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ramucirumab \(Aufhebung des Orphan Drug-Status\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Aufhebung des Orphan Drug-Status)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ramucirumab
- **Handelsname:** Cyramza®
- **Therapeutisches Gebiet:** Magenkrebs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224)

- [Modul 1 \(270.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1459/2016-04-28_Modul1_Ramucirumab.pdf)
- [Modul 2 \(298.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1460/2016-04-28_Modul2_Ramucirumab.pdf)

- [Modul 3A \(1.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1461/2016-04-28_Modul3A_Ramucirumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1461/2016-04-28_Modul3A_Ramucirumab.pdf)
- [Modul 3B \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1462/2016-04-28_Modul3B_Ramucirumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1462/2016-04-28_Modul3B_Ramucirumab.pdf)
- [Modul 4A \(4.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1463/2016-04-28_Modul4A_Ramucirumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1463/2016-04-28_Modul4A_Ramucirumab.pdf)
- [Modul 4B \(2.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1464/2016-04-28_Modul4B_Ramucirumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1464/2016-04-28_Modul4B_Ramucirumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(431.5 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1466/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Info-zVT.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1466/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Info-zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ramucirumab (Cyramza®)

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie ist

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Monotherapie mit Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie von Ramucirumab mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ist

- Best-Supportive-Care.

Stand der Information: März 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(341.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1465/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2016
- Mündliche Anhörung: 05.09.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ramucirumab%20-%202016-05-01-D-224>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ramucirumab - 2016-05-01-D-224*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.09.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- **Verfahren vom 01.02.2015 (Verfahren abgeschlossen)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/158/>)
- **Verfahren vom 01.03.2016 (Beschlussfassung wird vorbereitet)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/222/>)
- **Verfahren vom 01.03.2016 (Beschlussfassung wird vorbereitet)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/223/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.09.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ramucirumab**

Stand: 30.08.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.08.2016
Roche Pharma AG	17.08.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	19.08.2016
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh	19.08.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.08.2016
DGHO e.V. und DGVS e.V.	22.08.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Brück, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Langer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Borchardt-Wagner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Wecht, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hell, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nehls, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh						
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO e.V. und DGVS e.V.						
Al-Batran, Hr. Prof. Dr. med. (DGVS)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Thuß-Patience, Hr. PD Dr. (DGHO)	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza [®]), 2016-05-01-D-224
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Bemerkungen:</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Ramucirumab (des Präparates Cyramza®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly) zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gem. § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (IQWiG-Bericht Nr. 413) zum am 28.04.2016 eingereichten Nutzendossier zu Ramucirumab beim Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (im Folgenden Magenkarzinom) Stellung.</p> <p>Zusammenfassende Bemerkungen:</p> <p>Lilly nimmt in diesem Dokument zum IQWiG-Bericht Nr. 413 (1) Stellung. Die Darstellung orientiert sich dabei im Wesentlichen an den für die Bewertung zentralen, in der Nutzenbewertung des IQWiGs angesprochenen Sachverhalten.</p> <p>Überblick zur Zulassung und der 2015 erfolgten Nutzenbewertung in der Indikation Magenkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none">- Ramucirumab (Cyramza®) wurde im Dezember 2014 in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie durch die EU-Kommission zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ) und einem Tumorprogress nach/unter einer Vortherapie auf Basis der auch im aktuellen Nutzendossier dargestellten RAINBOW	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Kombinationstherapie mit Paclitaxel) und REGARD (Monotherapie) Studien zugelassen (2, 3).</p> <ul style="list-style-type: none">- Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Orphan Drug in der Monotherapie und Kombinationstherapie mit Paclitaxel auf Grundlage des ersten Nutzendossiers bereits durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 16. Juli 2015 bewertet und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des vorliegenden therapeutischen Ziels als gering eingestuft (4). Obwohl es sich beim Magenkarzinom unverändert um ein seltenes Leiden (orphan disease) handelt, wurde der offizielle Orphan Drug Status aufgrund der Zulassungserweiterung von Ramucirumab in zusätzlichen onkologischen Indikationen aus formalen Gründen durch die European Medicines Agency (EMA) aufgehoben. Es wurde daraufhin durch den G-BA eine Neubewertung veranlasst.- Für diese Neubewertung wurden vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:<ul style="list-style-type: none">o Kombinationstherapie: Patientenindividuelle Therapie (PIT) nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatuso Monotherapie: Best-Supportive-Care (BSC), wenn eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (3, 5)- Im eingereichten Nutzendossier wurde der Zusatznutzen wie im Orphan-Dossier unter Abwägung der im speziellen Teil detailliert geschilderten Gegebenheiten stellvertretend für eine Chemotherapie erneut gegen Paclitaxel (für die Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel) und gegen BSC (für die Ramuciru-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mab-Monotherapie) abgeleitet und in der Summe aller Endpunkte für beide Therapieoptionen erneut ein beträchtlicher Zusatznutzen ermittelt (3). Bezogen auf die Kombinationstherapie wurde Paclitaxel als ZVT gewählt, obwohl nicht explizit durch den G-BA genannt, da dieser Wirkstoff patienten- und versorgungsrelevant ist, sowie in den nationalen und internationalen Leitlinien auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin für diese Therapiesituation empfohlen wird. Es muss die generelle Frage gestellt werden, welchem Kriterium im Zweifelsfall eine größere Bedeutung zugemessen wird: einer wie in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §6 (1) geforderten Festlegung nach internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sowie dem in §6 (2) geforderten allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (6) oder einer formalen arzneimittelrechtlichen (Alt-) Zulassung.</p> <ul style="list-style-type: none">- Es bleibt zudem auch bei dieser Vorgehensweise festzustellen, dass die formale Aufhebung des Orphan Drug Status von Ramucirumab nichts an der durch die europäische Zulassung bestätigten Wirksamkeit und folglich dem bereits im ersten G-BA-Beschluss festgestellten Zusatznutzen (4) von Ramucirumab beim seltenen Leiden (orphan disease) Magenkarzinom geändert hat. Der therapeutische Stellenwert von Ramucirumab beim vortherapierten Magenkarzinom hat eher noch zugenommen: Weitere Moleküle haben in der Zwischenzeit die Wirksamkeit nicht nachweisen können und wurden nicht zugelassen.- Alle an der Nutzenbewertung beteiligten Parteien (G-BA, IQWiG, pU) unterliegen formalen Kriterien und Rahmenbedingungen, z. B. bei der Festlegung der ZVT, der Erstellung des Nutzendossiers oder der Nutzenbewertung durch das IQWiG. Bei der fina-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len Feststellung des Zusatznutzens kann folglich ein Entscheidungs-dilemma zwischen den formalen verfahrenstechnischen Kriterien einerseits und der medizinischen und Versorgungsrelevanz andererseits resultieren. Eine Entscheidung zum Zusatznutzen sollte im Sinne der erkrankten Patienten und des Erhalts der Verordnungssicherheit getroffen werden.</p> <ul style="list-style-type: none">- Als Fazit ist Lilly der Meinung, dass der Zusatznutzen von Ramucirumab beim Magenkarzinom nachgewiesen ist. Zudem liegen auf Grundlage der gezeigten Patientenrelevanz und Versorgungsrelevanz von Ramucirumab beim Magenkarzinom sowie der unveränderten medizinischen Situation und wissenschaftlichen Evidenz gewichtige Gründe vor, den Zusatznutzen von Ramucirumab zu bestätigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 ff., 17 ff.	<p>Themenkomplex: Fragestellungen und Kommentare zur ZVT</p> <p><u>Einleitung zum Orphan Drug Status und zur initialen Nutzenbewertung des G-BA</u></p> <p>Ramucirumab wurde 2012 durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA der Orphan Drug Status für die Behandlung des Magenkarzinoms zuerkannt (7). Im Dezember 2014 erfolgte durch die EU-Kommission die Zulassung als Arzneimittel unter dem Handelsnamen Cyramza® zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (2, 3).</p> <p>Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Monotherapie sowie in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den G-BA am 16. Juli 2015 bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel und als Monotherapie wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft (4, 8).</p>	<p>Aufgrund der Zulassung für weitere Anwendungsgebiete wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Cyramza® aufgehoben, infolgedessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 28. Januar 2016 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Obwohl die Indikation des Magenkarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahlen unverändert als eine seltene Erkrankung (orphan disease) gilt und Ramucirumab entsprechend als Orphan Drug in dieser Indikation eingesetzt wird, wurde aufgrund der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen (nicht-orphan) Indikationen der offizielle Orphan Drug Status für Ramucirumab bei der EMA aufgehoben und Ramucirumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht (7, 9). Infolgedessen hielt der G-BA eine „Neubewertung“ des Nutzens von Ramucirumab in der betreffenden Indikation für erforderlich.</p> <p>Ungeachtet des rechtlichen Status bei der EMA handelt es sich bei der Indikation Magenkarzinom weiterhin um ein seltenes Leiden. Für Patienten mit dem seltenen Leiden Magenkarzinom besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an zugelassenen und systematisch in Studien untersuchten Therapieoptionen in der Zweitlinie, die sowohl wirksam als auch verträglich sind.</p> <p>Unabhängig von den geänderten formalen Voraussetzungen existiert damit seit der initialen G-BA-Bewertung in 2015 sowohl bezüglich der Häufigkeit des Magenkarzinoms, hinsichtlich der Studienlage von Ramucirumab (10) aber auch bezüglich der in Deutschland oder Europa zugelassenen/verfügbaren Therapieoptionen eine völlig unveränderte inhaltliche Sachlage.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno®), Mitomycin, 5-Fluorouracil (5-FU) sowie die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (5).</p> <p>Die durch den G-BA als ZVT genannten Arzneimittel wurden in Deutschland „linienunspezifisch“ bereits vor längerer Zeit zugelassen und kommen jedoch weder in den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien noch in der klinischen Praxis in der Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms zum Einsatz.</p> <p>Die in Modul 3 des Nutzendossiers detailliert dargestellten nationalen (11) und internationalen Leitlinien (z.B. (12)) empfehlen für Patienten mit gutem bzw. ausreichendem Allgemeinzustand und unter Berücksichtigung der Vortherapie eine Chemotherapie und/oder Ramucirumab als zielgerichtete Therapie in der Zweitlinie. Außerdem werden konkret die (off-label eingesetzten) Chemotherapien Irinotecan, die Taxane Docetaxel und Paclitaxel sowie die (off-label eingesetzten) Kombinationschemotherapien Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin (FOLFOX) oder Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) empfohlen. Die durch den G-BA genannten Therapieoptionen werden in den nationalen und internationalen Leitlinien nicht empfohlen und haben keine klinische Relevanz (9).</p> <p>Es stellt sich in diesem Zusammenhang die eindeutig patienten- und versorgungsrelevante Frage, welchem Auswahlkriterium für die</p>	<p>stellt.</p> <p>Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.</p> <p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><u>Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT eine höhere Relevanz zukommt: Einer formalen arzneimittelrechtlichen Zulassung oder einer klinischen/medizinischen Evidenz nach dem in der AM-NutzenV §6 (2) geforderten allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>In den in Modul 3 umfassend dokumentierten Recherchen zur klinischen Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen und Health Technology Assessment (HTA)-Berichte) finden sich für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms keine Hinweise auf eine einzelne Standardtherapie. Es gibt nur wenige kontrollierte klinische Studien, die sich der Wirksamkeit verschiedener Therapie- regime in der Zweitlinie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom widmen. Es findet sich einige Evidenz für Docetaxel als Monotherapie in der Zweitlinie vor, wobei für Paclitaxel von einer vergleichbaren Wirksamkeit zu Docetaxel auszugehen ist (13, 14). Der Einfluss von Paclitaxel auf das Gesamtüberleben ist zudem vergleichbar mit dem von Irinotecan (15). Paclitaxel erscheint insgesamt im Vergleich zu den anderen in Leitlinien erwähnten Wirkstoffen darüber hinaus eine besser verträgliche Option zu sein, was auch in der Anhörung beim G-BA durch die anwesenden klinischen Experten bestätigt wurde (16).</p> <p>Ein seit der Ramucirumab-Dossiererstellung zusätzlich vorliegender systematischer Review von ter Veer et. al. untersuchte 28 Studien mit insgesamt 4.810 Patienten in der Zweit- und Drittlinien-Therapie des Magenkarzinoms. Bei keiner der aufgeführten Studien wurde</p>	<p>Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Thera-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus naheliegenden Gründen die vom G-BA genannte ZVT der Fragestellung 1 im Vergleichsarm verwendet oder eine der durch den G-BA genannten zugelassenen Substanzen empfohlen. Aufgrund des gezeigten Überlebensvorteils in der Phase-III-Studie wird Ramucirumab+Taxan (Paclitaxel) als die bevorzugte Therapieoption in der Zweitlinie bezeichnet (17).</p> <p>Bemerkenswert ist der HTA-Bericht des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) zu Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel, in dem trotz fehlender Zulassungen für die vorliegende Indikation, Monotherapien mit Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und BSC als geeignete Komparatoren genannt und akzeptiert werden (18).</p> <p>Die mangelnde oder vielmehr komplett fehlende Versorgungsrelevanz der für die Kombinationstherapie durch den G-BA genannten ZVT oder der durch den G-BA genannten zugelassenen Substanzen wird zusätzlich durch Verordnungsdaten für den Zeitraum Q4-2015 bis Q1-2016 belegt. Die Analyse erfasste Patienten mit einem Magenkarzinom/GEJ im Stadium IV für alle Therapielinien. Eine Versorgungsrelevanz in der Zweitlinie lag für keine der vom G-BA vorgegebenen ZVT oder der durch den G-BA genannten zugelassenen Substanzen vor, während der Anteil an paclitaxelhaltigen Schemata zunimmt und für den betreffenden Zeitraum Q4-2015 & Q1-2016 zu den präferierten Schemata zählt. Ohne den Einsatz der off-label-Wirkstoffe und dem als einzige Substanz für diese Thera-</p>	<p>pieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pielinie zugelassene Ramucirumab wäre eine entscheidenden Versorgungslücke für die Patienten zu konstatieren.</p> <p>Wie bereits umfangreich in Modul 3A dargelegt (9), ergab die Herleitung der ZVT gemäß den Kriterien aus dem 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung, dass sich weder ein formal zugelassener Wirkstoff oder eine nichtmedikamentöse Therapie, noch eine bereits durch den G-BA bewertete Therapie als geeignete ZVT für Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel ableiten lassen. Innerhalb der Wirkstoffe, die auf Basis der weit zurückliegenden Zulassungen und gemäß ihren Fachinformationen für die Zweitlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom nicht explizit ausgeschlossen sind, findet sich aufgrund fehlender Versorgungsrealität und fehlender Leitlinienempfehlung damit keine geeignete ZVT oder eine Basis für eine in klinischen Studien Patienten ethisch zumutbare Vergleichstherapie.</p> <p>Die Recherche zur synoptischen Evidenz belegt, dass die anerkannten und verwendeten Wirkstoffe für Deutschland off-label im Anwendungsgebiet eingesetzt werden. Deren Einsatz wird in nationalen und internationalen Leitlinien ausdrücklich empfohlen. Die Vorgabe der ZVT als PIT nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus impliziert durch die Formulierung „grundsätzlich“, dass es Ausnahmen von der Bedingung „unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ gibt.</p>	<p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die RAINBOW Studie als globale multizentrische, randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie wurde im Rahmen von verschiedenen wissenschaftlichen Beratungen bei den internationalen Zulassungsbehörden Paclitaxel als Komperator akzeptiert bzw. als angemessen befunden sowie weltweit von allen beteiligten Ethikkommissionen positiv beschieden wurde.</p> <p>Demgegenüber steht, dass die Durchführung einer klinischen Studie mit den formal zugelassenen und vom G-BA als ZVT gegebenen Wirkstoffen auch zum Zeitpunkt des Beginns der RAINBOW Studie als ethisch nicht vertretbar betrachtet werden kann.</p> <p>Auch das an formale Kriterien zur Nutzenbewertung gebundene IQWiG beschreibt die vorliegende Situation in seiner Bewertung zutreffend und kaum besser darstellbar als „Dilemma“, da die zugelassenen Wirkstoffe von den Leitlinien nicht empfohlen werden und die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe nicht zugelassen sind (IQWiG Nutzenbewertung S. 18) (1).</p> <p>Das Einbeziehen nicht formal zugelassener Arzneimittel scheint ein mögliches Vorgehen darzustellen, da dies in früheren Verfahren der Nutzenbewertung und den betreffenden G-BA-Beschlüssen erfolgte. In den tragenden Gründen zur 2015 durchgeführten Nutzenbewertung von Idelalisib (Indikation: Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphati-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scher Leukämie [CLL]) basiert die G-BA-Bewertung u. a. auf einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter CLL untersucht (19).</p> <p>Im Verum-Arm erhielten die Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab, im Vergleichsarm Placebo+Rituximab. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist die Anwendung von Rituximab bei der CLL nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform.</p> <p>Abweichend von der zuvor vorgegebenen ZVT akzeptierte der G-BA bei der Nutzenbewertung von Idelalisib die Anwendung von Rituximab als ZVT, weil bei der Anwendung von Rituximab von keiner Unterversorgung auszugehen ist (19). Vom IQWiG wird angemerkt, dass der G-BA auf eine Ausnahmesituation der Entscheidung bei Idelalisib hingewiesen hat. Wir halten auch im vorliegenden Fall eine Ausnahmesituation ähnlich der zu Idelalisib für gegeben und eine entsprechende Anerkennung von Paclitaxel als ZVT für möglich und erforderlich.</p> <p>Übertragen auf die Kombinationstherapie von Ramucirumab mit Paclitaxel, lässt sich auch durch die Anwendung von Paclitaxel im Vergleichsarm der RAINBOW Studie keine Unterversorgung ableiten, da gerade Taxane als Therapieoption in den Leitlinien empfo-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len und in der Praxis nachweislich eingesetzt werden.</p> <p>Gestützt auch durch die Stellungnahmen der Fachgesellschaften im ersten Nutzenbewertungsverfahren (9) wurde im vorliegenden Dossier daher das lediglich in Kombination mit Ramucirumab zugelassene Paclitaxel stellvertretend für eine Chemotherapie als eine der möglichen und in den Leitlinien genannten PIT nach Maßgabe des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, FOLFIRI) dargestellt und der Zusatznutzen von Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel abgeleitet (9). Die vom G-BA genannten ZVT stellen keine mögliche Therapieoption entsprechend der Leitlinien oder der deutschen Versorgungsrealität dar.</p> <p>Zudem ist zu beachten, dass auf Grund der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz für die durch den G-BA genannten, formal zugelassenen Substanzen, keine Möglichkeit zur Berechnung eines indirekten Vergleichs bestand, was durch das IQWiG letztendlich in seiner Nutzenbewertung bestätigt wurde, so dass auch hierüber eine Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich war.</p> <p>Insgesamt ist die in der RAINBOW Studie eingesetzte Vergleichstherapie mit Placebo+Paclitaxel daher zur Bewertung des Zusatznutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens als geeignet anzusehen.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 ff., S. 13 ff.	<p><u>Fragestellung 2 (Monotherapie mit Ramucirumab):</u> <u>ZVT, Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p><u>ZVT:</u> Ramucirumab (Cyramza®) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (2).</p> <p>Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie (mit Paclitaxel) nicht angezeigt ist, wurde vom G-BA festgelegt: - BSC (5).</p> <p>Patienten, für die eine Ramucirumab-Monotherapie laut Fachinformation in Frage kommt, sind Patienten, für die aus verschiedenen Gründen Paclitaxel nicht als weitere Therapie geeignet ist. Dies können z. B. Patienten sein, für die aufgrund vorliegender Kontraindikationen Paclitaxel nicht mehr in Frage kommt bzw. die aufgrund ihres Allgemeinzustands oder von Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie als nicht mehr geeignet erscheinen. Diese Patienten stehen somit stellvertretend für all jene Patienten, die keinen weiteren Toxizitäten durch Chemotherapeutika ausgesetzt werden kön-</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie REGARD vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Best-Supportive-Care gegenüber Best-Supportive-Care.</p> <p>Die Studie REGARD ist nicht geeignet den Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die relevante Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet – also Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind – abzubilden.</p> <p>Nach den Ein- oder Ausschlusskriterien der REGARD-Studie wurde die Studienpopulation nicht danach ausgewählt, inwieweit für die Patienten eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel infrage kommt. Kriterien hätten beispielsweise Kontraindikationen gegenüber Paclitaxel oder auch ein reduzierter Allgemeinzustand der Patienten sein können, weshalb eine Chemotherapie für diese Patienten nicht in Betracht kommt. Allerdings weist der hohe Anteil der Patienten, welche nach Ende der Studienbehandlung eine Chemotherapie</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen, so dass folglich ein über BSC hinausgehender sehr hoher therapeutischer Bedarf besteht. Zu nennen wären hier z. B. schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel oder auf einen der Bestandteile, Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $<1,5 \times 10^9/L$ oder für Blutplättchen $<100 \times 10^9/L$ oder Kontraindikation bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (20). Patienten mit starken Toxizitäten unter einer Erstlinien-Therapie, Neuropathien oder schlechterem Allgemeinzustand sind tendenziell ebenfalls für eine entsprechende Kombinationstherapie ungeeignet. Weiterhin ist anzunehmen, dass die mit einem Taxan in der Erstlinien-Therapie vorbehandelten Patienten zum Teil nicht mit Paclitaxel in der Zweitlinie behandelt werden. Auch der Patientenwunsch bzw. die Entscheidung des Patienten gegen eine weitere, potentiell mit schwereren Nebenwirkungen belastete Chemotherapie in der Zweitlinie ist als möglicher Grund anzusehen.</p> <p>Wie bereits in Modul 3B beschreiben, wird daher davon ausgegangen, dass für Patienten, die nicht für Paclitaxel geeignet sind, grundsätzlich eine primär antineoplastische Therapie mit Paclitaxel nicht mehr angezeigt ist und dass die Patienten auch für die sonstigen in deutschen und internationalen Leitlinien genannten, nicht zugelassenen Wirkstoffe (Taxane, Irinotecan) nicht geeignet sind (21).</p>	<p>erhielten (29 % nach Ramucirumab + Best-Supportive-Care und 38 % nach Best-Supportive-Care), darauf hin, dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre. Angesichts des progredienten Verlaufs der vorliegenden Erkrankung kann zudem angenommen werden, dass zu Studienbeginn noch mehr Patienten für eine Chemotherapie infrage gekommen wären als zum Studienende.</p> <p>Die oben angeführten Kritikpunkte werden auch im <i>European Public Assessment Report (EPAR)</i> adressiert. Aus Sicht der EMA erfüllt nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die zugelassene Ramucirumab-Monotherapie, wobei die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege.¹⁰</p> <p>Im vorliegenden Verfahren wurden keine Belege dafür vorgelegt, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet handelt oder dass die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab über-</p>

¹⁰ European Medicines Agency. CHMP assessment report: Cyramza, vom 25. September 2014.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für jeden einzelnen Patienten liegt bei Teilnahme an einer klinischen Studie eine partizipative Einzelfallentscheidung zwischen Prüfarzt und Patienten vor, so auch im Fall der Teilnahme an der REGARD-Studie: Der Patient und der Prüfarzt trafen die Entscheidung, den individuellen Patienten in eine klinische Studie (REGARD Studie) einzuschließen oder außerhalb einer klinischen Studie ggf. mit einer in den Leitlinien empfohlenen Chemotherapie (z. B. Paclitaxel) zu behandeln.</p> <p>Hierbei ist zu beachten, dass die in den Leitlinien genannten Wirkstoffe (Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan) weltweit und überwiegend als Generika verfügbar sind, so dass weder der Zugang noch ökonomische Gründe (Bezahlbarkeit der Therapie) eine wesentliche Rolle gespielt haben.</p> <p>Die oben genannte partizipative Einzelfall-Entscheidung reflektiert folglich sowohl den Allgemeinzustand der Patienten als auch den Wunsch der Patienten, nicht mehr mit einer Chemotherapie behandelt zu werden, da bekannt war, dass BSC die Vergleichstherapie der Studie darstellte. Die beschriebene Einzelfallentscheidung des Prüfarztes und die damit verbundene Aufklärung des Patienten über mögliche Therapiealternativen wird im Informed-Consent-Prozess umgesetzt und ermöglicht die Auswahl der bestmöglichen Therapie für den individuellen Patienten.</p> <p>Dementsprechend kann der Zielpatient für eine Ramucirumab-</p>	<p>tragbar sind.</p> <p>Zusammengefasst ist die Studie REGARD nicht geeignet den Zusatznutzen einer Monotherapie mit Ramucirumab für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war diese Patientenpopulation abzubilden, der Anteil dieser Patientenpopulation in der Studie nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens ausreicht und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patientenpopulation nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie grundsätzlich auch wie folgt beschrieben werden: ein Patient mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom oder GEJ mit einem Progress während oder nach einer platin- oder fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapie, der sich gleichzeitig in einem guten bis ausreichenden Allgemeinzustand befindet, weiterhin eine aktive, wirksame Zweitlinien-Therapie wünscht, allerdings Toxizitätsprobleme während der Erstlinien-Chemotherapie hatte oder den Wunsch äußert, eine weitere Chemotherapie zu vermeiden.</p> <p>Die vom IQWiG zitierte und auch im European Public Assessment Report (EPAR) beschriebene Situation, dass ca. ein Drittel der Patienten der REGARD Studie nach Ende der randomisierten Studienbehandlung noch eine weitere Chemotherapie erhielten (22), kann nicht als valider Beleg für eine Chemotherapiefähigkeit zu Beginn der Studie gewertet werden. Patienten können sich im Rahmen einer Studie durch die innerhalb von Studien meist intensivere Überwachung und supportive Therapie sowie durch die Aktivität der Studientherapie gebessert oder stabilisiert haben, so dass erneut die Fähigkeit zur oder der Wunsch nach einer Chemotherapie eintritt.</p> <p>Basierend auf diesen Argumenten ist Lilly daher der Ansicht, dass die im Rahmen der REGARD Studie behandelten Patienten bei Studienbeginn keine Chemotherapie (wie Paclitaxel) mehr tolerierten oder wünschten, so dass die REGARD Studienpopulation zur</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ableitung eines Zusatznutzens geeignet ist.</p> <p>Es bleibt zudem erneut festzuhalten, dass die Ramucirumab Monotherapie gemäß der Zulassung durch die EMA und speziell dem Wortlaut der Indikation aufgrund des enormen therapeutischen Bedarfes und der nachgewiesenen Effektivität und Sicherheit explizit für diese Patientengruppe mit stark eingeschränkter Prognose in einer Orphan-Indikation erteilt wurde.</p> <p>In diesem Zusammenhang kann der EPAR wie folgt zitiert werden:</p> <p>Die REGARD Studie liefert eine überzeugende Evidenz der klinischen Wirksamkeit der Monotherapie hinsichtlich des primären Endpunktes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo in der vorliegenden Therapiesituation, wenn die Patienten für eine Behandlung in Kombination mit Paclitaxel nicht geeignet sind.</p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt – betrachtete eine Minderheit der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Mitglieder den Effekt einer Ramucirumab-Monotherapie als zu marginal in diesem Setting.</p> <p>Das CHMP zieht jedoch das Fazit, dass der Nutzen die Risiken überwiegt und Ramucirumab als Monotherapie eine nützliche therapeutische Option darstellt, wenn eine Chemotherapie in Kombination mit Ramucirumab nicht die bevorzugte Option darstellt (22).</p> <p>Auch für die Fragestellung 2 ist nach Ansicht von Lilly daher - wie bereits im ersten Nutzendossier erfolgt – die REGARD Studie eine</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der ZVT BSC geeignete Grundlage und kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	

S. 11,
S. 22

Themenkomplex: Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel): Informationsbeschaffung und Studienpool

Trotz der nach Auffassung von Lilly für die Fragestellung bestehenden Eignung der RAINBOW Studie wurde eine umfangreiche Suche in Studienregistern einschließlich einer bibliographischen Recherche (Übersichtsarbeiten, Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Leitlinien zu Behandlungsmöglichkeiten und Therapieempfehlungen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms) zur ZVT durchgeführt, auch um die Möglichkeit der Durchführung eines indirekten Vergleiches zu prüfen (9). Die identifizierten Ergebnisse dieser Suche werden im Modul 3 diskutiert; wissenschaftliche Evidenz für die vorgegebene ZVT oder zur Berechnung eines indirekten Vergleichs geeignete Daten auf Basis der ZVT fanden sich dabei nicht.

Zu einer möglichen zusätzlichen Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einem der formal zugelassenen, in der Praxis jedoch keine Rolle spielenden Wirkstoffe als mögliche ZVT, wurde eine umfassende bibliographische Recherche für einen möglichen indirekten Vergleich von Ramucirumab+Paclitaxel mit einem der zugelassenen Wirkstoffe über Paclitaxel als Brückenkomparator durchgeführt, deren Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-71 von Modul 4 dargestellt werden (10).

Zur Recherche nach Studien mit den formal zugelassenen Wirkstoffen wurden die gleichen Begriffe/Synonyme wie bei der bibliographischen Recherche gesichtet. Die dargestellte Suchstrategie wurde auf Begriffe reduziert, die zu Treffern geführt haben.

Auch in diesem zweiten Ansatz konnten keine geeigneten randomisierten klinischen Studien für einen indirekten Vergleich mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel identifiziert werden. Daher ist ein indirekter Vergleich bzw. eine Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber einem

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

	<p>formal und unspezifisch zugelassenen Wirkstoff nicht möglich (10).</p> <p>Aufgrund der in den Leitlinien allgemein anerkannten, vollständig fehlenden Relevanz von Carmustin für die Behandlung fortgeschrittener Magenkarzinome in allen Therapielinien, kann ein Einfluss der Suchstrategie in den Studienregistern (Carmustin vs. Carmustine) in diesem Fall ausgeschlossen werden, was auch durch die nicht vorhandene wissenschaftlichen Publikationen zu Carmustin im zweiten Suchansatz bestätigt wird.</p>	
<p>S. 27 ff.</p>	<p>Themenkomplex: Charakterisierung und Berechnung der Zielpopulation</p> <p>Im Dossier wurden im Modul 3A und 3B die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten und bestmöglich verfügbaren Daten herangezogen. Dabei wurden unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der Zielpopulation verwendet und die Stärken und Schwächen der Erhebungen jeweils verdeutlicht, was zu einer entsprechenden Spanne mit Darstellung einer Unter- und Obergrenze geführt hat (9).</p> <p>Wie vom IQWiG festgestellt und im Dossier jeweils dargelegt, kann die Untergrenze von 902 Patienten eine Unterschätzung darstellen. Die maximal mögliche Patientenzahl wurde im Dossier mit 4.749 Patienten berechnet. Auch die Grundlage dieser Berechnung, u. a. auf der Auswertung des Zweitlinien-Anteiles eines aktuellen deutschen Chart-Review, beinhaltet Unsicherheiten. Wie in Modul 3 ebenfalls bereits beschrieben, existieren auch realistische Berechnungsmöglichkeiten, die Patientenzahlen unterhalb der maximal möglichen Patientenzahl ergeben (9).</p> <p>Es ist zudem korrekt, dass die Zulassung bzw. Fachinformation von Cyramza® die Verabreichung auch in Linien nach einer Zweitlinie nicht ausschließt und lediglich eine vorausgegangene platin- und/oder eine fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie vorgibt (2). Diesbezüglich ist bei der Ermittlung der Zielpopulation jedoch zu</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015 zugrunde gelegt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Spannweite von ca. 900 bis 4 700 Patienten. Die untere Grenze der Spannweite wird als Unterschätzung beurteilt, die obere Grenze ist mit großer Unsicherheit behaftet, weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass diese Zahlen eine bessere Schätzung der Patientenzahlen gegenüber dem Erstbeschluss darstellen und deshalb auch nicht für den vorliegenden Beschluss herangezogen werden.</p> <p>Eine Unterteilung der Patientenzahl in die Patientenpopulationen a) „Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel“ und b) „Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind“ kann nicht vorgenommen werden, da hierzu keine verlässliche Datengrundlage vorliegt.</p>

	<p>berücksichtigen, dass Patienten mit Ramucirumab in der Zweitlinien-Therapie, dieses nicht mehr in Folgelinien erhalten werden. Zudem ist der Anteil von Patienten, die eine Folgelinie nach der Zweitlinien-Therapie tatsächlich erhalten, als eher gering einzuschätzen, so dass dieser faktisch nicht ins Gewicht fallen dürfte.</p>	
	<p>Wie vom IQWiG angemerkt, ist eine genaue Quantifizierung des Anteiles einer Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel vs. einer Monotherapie nicht möglich, weshalb in beiden Modulen 3A und 3B die gleiche Zielpopulation von 902-4.749 angegeben wurde, wobei auch erwähnt wird, dass nur ein Teil dieser Patienten eine Monotherapie erhalten würde, da der andere Teil eine Kombinationstherapie erhalten würde.</p> <p>Nach Schätzungen deutscher Experten im Bereich des Magenkarzinoms, welche in Advisory Boards hierzu befragt wurden, könnten jedoch möglicherweise etwa ein Drittel der zuvor berechneten Patientenzahlen (d. h. zwischen 300 und 1.600) für eine Monotherapie gemäß der Fachinformation in Frage kommen (9, 21).</p>	
S. 31 ff.	<p>Themenkomplex: Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)</p> <p>Sowohl die Arzneimittelkosten als auch die sonstigen GKV-Kosten wurden transparent und detailliert für Ramucirumab als auch für die für den Versorgungskontext eine Relevanz besitzenden Präparate/Therapieschemata dargestellt. Sie wurden sowohl für eine der Versorgung entsprechenden medianen Therapiedauer als auch standardisiert auf einen 1-Jahres-Zeitraum angegeben.</p> <p>Wie bereits in den Modulen 3 thematisiert, wurde zur Berechnung des Verbrauches das mediane Gewicht der Patienten aus der Zulassungsstudie anstatt der formalen Dosierungen auf Grundlage des Mikrozensus 2013 verwendet. Mit dieser Herangehensweise erfolgte eine Annäherung an das realistische tatsächliche Gewicht eines „typischen“ Magenkrebspatienten aus der klinischen Realität,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

der sich im mittleren Gewicht durch einen durch die Krankheit bedingten Gewichtsverlust deutlich von der deutschen Normalbevölkerung unterscheidet (9, 21).

Die Kostenberechnungen für die vom IQWiQ kritisierten (1) und gemäß Paclitaxel-Fachinformation (20) erforderlichen Prämedikationen wurden wie folgt vorgenommen:

- Dexamethason: 20 Milligramm (mg) intravenös (pro Infusion) / 220 mg (11 Infusionen) / 180 mg (9 Infusionen) / 780 mg (39 Infusionen)
- Diphenhydramin 50 mg intravenös (pro Infusion) / 550 mg (11 Infusionen) / 450 mg (9 Infusionen) / 1.950 mg (39 Infusionen)
- Ranitidin 50 mg intravenös (pro Infusion) / 550 mg (11 Infusionen) / 450 mg (9 Infusionen) / 1.950 mg (39 Infusionen) (9)

Prämedikation für Paclitaxel: Dexamethason:

Für Dexamethason wurde im Gegensatz zum IQWiG keine orale Formulierung verwendet. Dexamethason 4 mg Injektionslösung Ampullen wurde als das Produkt mit dem günstigsten Preis pro mg dargestellt (9).

Bei Verwendung oraler Medikation in Packungsgrößen mit hoher Tablettenzahl ist zu beachten, dass ein relevanter Anteil der Tabletten nicht verwendet und nutzlos entsorgt werden wird, da der tatsächliche Einsatz als Prämedikation im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Therapie weniger als die je Packung enthaltenen Tabletten erfordert, so dass sich die potentielle Einsparmöglichkeit der oralen Prämedikation in der Realität nicht erzielen lässt.

Die Berechnung pro mg wurde bei einer Applikation als Injektion sowie bei Abrechnung als Praxisbedarf gegenüber einer Berechnung von Packungen vorgezogen (3).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Abkürzungsverzeichnis:

5-FU 5-Fluorouracil
AM-NutzenV Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC Best-Supportive-Care
CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL chronisch lymphatische Leukämie
COMP Committee for Orphan Medicinal Products
EUnetHTA European Network for Health Technology Assessment
EMA European Medicine Agency
EPAR European Public Assessment Report
FOLFIRI Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin
G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GKV Gesetzliche Krankenversicherung
HTA Health Technology Assessment
IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MG Milligramm
PIT Patientenindividuelle Therapie
PU pharmazeutische Unternehmer
SGB Sozialgesetzbuch
ZVT zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 413 (A16-23). 2016.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Magenkarzinom. Modul 1. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab. 16. Juli 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-091. Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebs. 2014.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V 2014 [updated 11.08.2016]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.
7. European Medicines Agency. EU/3/12/1004: Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Report No.: EU/3/12/1004. 2016.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015.
9. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Magenkarzinom. Modul 3A. 2016.
10. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Magenkarzinom. Modul 4A. 2016.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion. 2015 [updated 02.08.2016]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.
12. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(5):584-91.
13. Chon HJ, Rha SY, Im CK, Kim C, Hong MH, Kim HR, et al. Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-FU and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. Cancer Res Treat. 2009;41(4):196-204.
14. Park SH, Lee WK, Chung M, Lee Y, Han SH, Bang SM, et al. Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil. Anticancer Drugs. 2006;17(2):225-9.
15. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination

chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *JClinOncol.* 2013;31(35):4438-44.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Ramucirumab – Stenografisches Wortprotokoll – 8. Juni 2015.

17. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RM, van Oijen MG, et al. Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Metastasis Rev.* 2016.

18. European network for health technology assessment. Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model® for Rapid Effectiveness Assessment - Ramucirumab in combination with Paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Pilot ID: WP5 - SA4). 2015.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. 2015.

20. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2016.

21. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Magenkarzinom. Modul 3B. 2016.

22. European Medicines Agency. CHMP assessment report. CYRAMZA. Procedure No.: EMEA/H/C/002829/0000. 25 September. 2014.

5.2 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	17.08.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell; Sabine Wecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 19.12.2014 wurde Ramucirumab als Orphan Drug als erste Therapie für die Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs in Europa zugelassen. (1)</p> <p>Das Anwendungsgebiet nach Fachinformation von Ramucirumab lautet wie folgt:</p> <p>„4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).“ (2)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die Kombinationstherapie von Ramucirumab und Paclitaxel eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung festgelegt. (3)</p> <p>Für die Monotherapie mit Ramucirumab legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ fest.(3)</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.</p> <p>Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.</p> <p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt</p>

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell; Sabine Wecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Karzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Die Prognose der Patienten ist ungünstig mit einer 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms aller Stadien von nur 27% für Männer und 29% für Frauen. Gründe hierfür sind vor allem, dass etwa 80% der Patienten zu Erkrankungsbeginn in einem langen Intervall asymptomatisch bleiben. Die Diagnose wird oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt. (4)</p> <p>Fast alle Patienten mit einer palliativen Chemotherapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms erleiden im Verlauf der Behandlung eine Progression des Tumors. (4) Bei diesen Patienten stellt sich die Frage nach der „second-line“ Chemotherapie, für die bis heute kein Standard etabliert ist (4).</p> <p>So sind verschiedene Substanzen oder Kombinationen für die Therapie zugelassen:</p> <p>Während Capecitabin und Docetaxel ausschließlich für die „first-line Therapie“ des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen sind, sind Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, 5-FU, Mitomycin und Tegafur zwar in der „second-line“ Therapie zugelassen, allerdings liegt für sie kein Wirksamkeitsnachweis aus prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien für die Zweitlinientherapie vor (5-13).</p> <p>Auch in den aktuellen Leitlinien werden diese Substanzen in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms weder erwähnt noch empfohlen (4, 14-17).</p> <p>Mit guter Evidenz in klinischen Studien belegt (18-22) und auch in verschiedenen Leitlinien (4, 14-17) mit Empfehlungen verankert sind dagegen die Taxane, Docetaxel und Paclitaxel, sowie Irinotecan, die bei Patienten im guten Allge-</p>	<p>nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><u>Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel</p>

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell; Sabine Wecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>meinzustand als wirksame Zweitlinienoptionen gelten (23). Insbesondere die Taxane zeigten in mehreren Phase II/ III Studien einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber „best supportive care“. (18, 20)</p> <p>So empfiehlt die S3-Leitlinie Magenkarzinom bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweit-Chemotherapie (Empfehlungsgrad B; Level of Evidence 2b -), wobei sich das zu wählende Behandlungsschema nach der jeweiligen Vortherapie richten sollte. Allerdings liegt hier nur eine einzige prospektive, randomisierte Studie vor, die einen Vorteil im medianen Überleben für die Zweitlinien-Chemotherapie vs. Best Supportive Care zeigt, die zudem wegen Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig abgebrochen werden musste.(4) In dieser prospektiven wie auch in einer Vielzahl einarmiger Phase II-Studien und retrospektiven Analysen bestätigten sich die Vorteile. Mögliche Therapieregime sind die Monotherapie mit Irinotecan oder mit Taxanen sowie die unterschiedlichsten Kombinationsregime.(4)</p> <p>Auch die Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines empfiehlt bei Patienten mit einem adäquaten Allgemeinzustand eine second-line Chemotherapie, da diese mit Therapieoptionen wie Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel Verbesserungen im Gesamtüberleben und der Lebensqualität versus „best supportive care“ aufweisen [Level of evidence I, Grade of recommendation A](14)</p> <p>Die NCCN-Guidelines „Gastric Cancer Version 3.2016“ und „Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2016“ empfehlen in der Zweitlinientherapie abhängig von der vorherigen Therapie und dem Allgemeinzustand bevorzugt folgende Therapieregime: Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und Ramucirumab (alle Evidenz-Kategorie 1).(15, 16)</p> <p>Auch die NHS Guideline bestätigt der palliativen Kombinations-Chemotherapie</p>	<p>und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht</p>

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell; Sabine Wecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei lokal fortgeschrittener und/oder metastasierter Erkrankung einen Überlebens- und Lebensqualitätsvorteil (grade A; Ia) (17) Die Standardtherapie wird auch hier bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Tumoren des gastroösophagealen Übergangs als unsicher beschrieben, weshalb wo möglich eine Einbindung der Patienten in eine klinische Studie empfohlen wird. (17)</p> <p>Daten aus Phase II Studien zeigen Wirksamkeit im „second-line“ Setting für die folgenden Substanzen und Kombinationen: Irinotecan in Kombination mit Cisplatin oder Fluoropyrimidinen, FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin), Docetaxel Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und Paclitaxel alleine oder in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie. (17)</p> <p>Der Stellenwert der Taxane in der Therapie des Magenkarzinoms wird auch von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA bestätigt. In der pivotalen Studie zur Zulassung von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (RAINBOW) wurde Paclitaxel plus Placebo als Kontrollarm eingesetzt (24). Im EPAR zu Ramucirumab werden u. a. die Taxane Docetaxel und Paclitaxel als geeignete Chemotherapien zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung genannt (1).</p> <p>Roche betrachtet anhand der in Kapitel 5, §6 (3) 2. Absatz der Verfahrensordnung genannten Kriterien die Taxane Paclitaxel oder Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie allein aufgrund des Zulassungsstatus als zentrales Kriterium ohne Berücksichtigung weiterer Evi-</p>	<p>zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell; Sabine Wecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denz wie durch Leitlinien, randomisierte klinische Studien und Praxisalltag gegeben, spiegelt teilweise nicht den aktuellen Stand des medizinische Wissens bezüglich der Wirkstoffe und des Behandlungsalltags wider.</p> <p>Wir möchten daher anregen, dass bei zukünftigen Bewertungen neuer Arzneimittel durch den G-BA die Evidenzlage (Beleg durch klinische Studien, Leitlinienempfehlungen, Behandlungsalltag und klinische Praxis) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine stärkere Gewichtung erfährt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ema. EPAR Public assessment report Cyramza. 2014.
2. Lilly. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online] Stand Januar 2016. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 2016 [updated März 2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1466/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Info-zVT.pdf [14.08.2016].
4. DKG. Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs" AWMF-Register-Nummer (032-009OL) Langversion [online] Stand 15.02.2012, gültig bis 14.02.2017 2012.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Xeloda® [online] Stand: Juni 2016. 2016.
6. Fachinformation, TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 [online] Stand: Mai 2016. Sanofi; 2016.
7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation CARMUBRIS® [online] Stand Juli 2010. 2010.
8. Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung [online] Stand Mai 2014. 2014.
9. Onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online] Stand: Mai 2014. 2014.
10. TEVA. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung [online] Stand: Februar 2014. 2014.
11. Medac. Fachinformation Mitomycin medac [online] Stand: März 2014. 2014.
12. NORDIC. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln; Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln [online] Stand: September 2013. 2013.
13. Systematische Studiensuche zur Zweitlinientherapie des metastasierten Magenkarzinoms oder Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. Roche; 2014.
14. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi57-63.
15. Nccn. Gastric Cancer Version 1.2014. 2014.
16. Nccn. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 1.2014. 2014.
17. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011;60:1449-72.
18. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;15:78-86.
19. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:4438-44.
20. Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30:1513-8.

21. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24:2850-4.
22. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32:2039-49.
23. Lorenzen S LF. Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Status quo und zukünftige Therapiestrategien. *Onkologe* 2013; 2013. p. 389-94, 84.
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1224-35.

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	19.08.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ramucirumab (Cyramza®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Ramucirumab bezieht sich auf das erste zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie (wenn eine Kombinationstherapie nicht geeignet ist) zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.</p> <p>Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet eine Neubewertung aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug-Status veranlasst. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes für (a) für die Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel sowie (b) Best supportive Care für die Monotherapie mit Ramucirumab fest.</p> <p>Ausgehend von der Festlegung des G-BA differenziert das IQWiG seine Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen: (a) Kombinationstherapie und (b) Monotherapie. Für beide Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Keine der vom Hersteller vorgelegten Studien sei für die Bewertung geeig-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>net gewesen. Als Begründung führt das IQWiG für (a) die fehlende bzw. nicht zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für (b) Abweichungen zwischen Studien- und Zielpopulation auf.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG weicht von der Nutzenbewertung des G-BA zu Ramucirumab mit dem Orphan Drug-Status ab. Die Nutzenbewertung des G-BA stellte u.a. statistisch signifikante Vorteile für das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse in der Studie RAINBOW sowie für das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands in der Studie REGARD fest.</p> <p>Ebenso weicht die Nutzenbewertung des IQWiG vom Beschluss des G-BA zu Ramucirumab mit dem Orphan Drug-Status ab. Darin hatte G-BA für beide Fragestellungen einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren (hier zu Ramucirumab mit dem Beschluss vom 16.07.2015) nicht möglich ist. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich.</p> <p>Zudem liegt eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teil einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation völlig unzureichend vor, da in der zusammenfassenden Dokumentation als sog. „Ergebnis der Prüfung“ regelhaft lediglich Textpassagen aus den tragenden Gründen kopiert werden. Diese Textblöcke gehen regelhaft in keinsten Weise auf den eigentlichen Inhalt der Stellungnahmen und darin vorgebrachten Argumente ein. Daher eignen sich die zusammenfassenden Dokumentationen des G-BA nicht, um als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Würdigung der vorgetragenen Argumente gelten zu können.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen undc) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf <p>hervorgehen müssen.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Datum	19.08.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®)>>2016-05-01-D-224
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Mutmaßungen über unvollständige Literaturrecherche des PU zu dem Themenkomplex indirekter Vergleich</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Bewertung [1] zu dem Wirkstoff Ramucirumab aus, das die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</p> <p>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat nach dem Wirkstoff Carmustin nur in der deutschen Schreibweise gesucht. Durch diese Einschränkung können Studien mit der englischen Schreibweise „Carmustine“ im ICTRP Search Portal und Clinical Trials Register nicht sicher gefunden werden, da nur ClinicalTrials.gov eine zuverlässige Synonymsuche aufweist, die eine solche eingeschränkte Suche ausgleichen kann [15].</p> <p>Zudem hat der pU im ICTRP Search Portal für die Suche nach der Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil nur nach dem Handelsnamen Teysuno und den Wirkstoffcodes S-1 und TS-1 gesucht. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sollte neben dem Wirkstoffcode immer auch den Wirkstoffnamen beinhalten [15].</p> <p>Allerdings erbringt das IQWiG nicht den Beweis, dass die durchgeführte Literatur-recherche tatsächlich ungeeignet ist. Durch eine einfache Recherche hätte das IQWiG diesen Sachverhalt aufklären können. Wir bitten darauf hin zu wirken, dass das IQWiG seine Thesen durch valide Aussagen stützt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Problematik der nicht zugelassenen Arzneimittel im Indikationsfeld.</p> <p>Der Wirkstoff Paclitaxel ist in Deutschland nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen, nichts destotrotz werden in den Leitlinie Taxanhaltige (Docetaxel und Paclitaxel) Therapieregime in der Behandlung empfohlen.</p> <p>Der G-BA hat bei der Bewertung des Wirkstoffs Idealsib bereits eine Ausnahme gemacht. Diese wird ausführlich durch das IQWiG bewertet [1].</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertungen von Vemurafenib, Dabrafenib und Ipilimumab hatte der G-BA seinerzeit auch nicht zugelassene Arzneimittel in seinen Literaturrechen [2-5] zu den der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit auf geführt. Das zeigt, dass dem G-BA wohl bewusst ist, dass in der onkologischen Therapie Off-Label-Use bekannt ist und auch von Kassenseite erstattet wird.</p> <p>Wir bitten den G-BA in seiner Bewertung von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel diesen Sachverhalt mit zu berücksichtigen.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.</p> <p>Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.</p> <p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><u>Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; A16-23; Version 1.0 vom 27.07.2016
- [2] Kriterien zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V Vorgang: 2011-B-019 Vemurafenib
- [3] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vemurafenib Stand: Oktober 2013
- [4] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Dabrafenib Stand: Oktober 2013
- [5] Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V
Vorgang: 2012-B-053 – Dabrafenib Stand: Oktober 2012
- [6] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-B-047 – Ipilimumab Stand: Juni 2013

5.5 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab war das erste AM-NOG Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. In metastasierten Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Bei Rezidiv oder Nicht-Ansprechen sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand nach den Empfehlungen der S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs“ eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden (1). Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten. Wirksame und in Deutschland eingesetzte Substanzen in der Monotherapie sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) und Irinotecan, die allerdings in Deutschland allesamt für diese Indikation nicht zugelassen sind und in individuellen Heilversuchen eingesetzt werden.</p> <p>Durch den Verlust des Orphan Drug Status - ein formeller Akt, der nichts an der zu bewertenden Indikation oder der bereits bewerteten Evidenz änderte – muss das Produkt erneut eine Nutzenbewertung, allerdings mit anderen Maßstäben, durchlaufen.</p> <p>Das IQWiG diskutiert in seiner Nutzenbewertung dieses Thema unter anderem mit den Worten: „Damit besteht das Dilemma, dass die zugelassenen Wirkstoffe von den Leitlinien nicht empfohlen werden und die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe nicht zugelassen sind.“</p> <p>Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.</p> <p>Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.</p> <p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><u>Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie lautet: „eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“ (2).</p> <p>Unter diesen Voraussetzungen ist eine methodisch korrekte Bewertung eines neuen Produktes nach den Anforderungen des AMNOG kaum durchzuführen. Hier wären flexiblere Lösungen innerhalb des Verfahrens zu Gunsten neuer Therapien, die bei seltenen Erkrankungen einen enormen Therapiefortschritt für die Patienten bedeuten, erforderlich.</p>	<p><u>Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versi-</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	cherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Register-Nummer 032-009OL), Kurzversion 02.2012. 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: Vorgang 2016-B-017 Ramucirumab. 2016.

5.6 Stellungnahme: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Datum	22. August 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab/Cyramza® (Magenkrebs)
Stellungnahme von	DGHO e.V. und DGVS e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde am 1. Februar 2015 im Status eines Orphan Drug eröffnet. Die Festlegungen des G-BA Zusatznutzens vom 16. Juli 2015 sind in Tabelle 1 aufgeführt. Nach der Zulassung von Ramucirumab zur Kombinationstherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) wurde der Orphan-Drug-Status von der European Medicines Agency aufgehoben. Daraus resultierte das jetzige Verfahren.</p> <p>Ramucirumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist Ramucirumab zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie bei nicht für eine Paclitaxeltherapie geeigneten Patienten, jeweils nach Vorbehandlung mit einer 5FU- und Platin-haltigen Chemotherapie. Es kann auch nach einer Taxan-haltigen Therapie eingesetzt werden. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="152 1098 1339 1286"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG 2016</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Festlegung 2015</th> <th>Zusatznutzen 2016</th> <th>Ergebnissicherheit 2016</th> <th>Zusatznutzen 2016</th> <th>Ergebnissicherheit 2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG 2016		ZVT	Festlegung 2015	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016								<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>
Subgruppen		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG 2016															
	ZVT	Festlegung 2015	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016															

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinations- therapie mit Paclitaxel	patienten- individuelle The- rapie	gering	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
Monotherapie	Best Supportive Care	gering	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Datenlage hat sich gegenüber dem ersten Verfahren nicht geändert. • Weiterhin liegen Ergebnisse von zwei großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vor, eine unter deutscher Studienleitung. • Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie dieser Patienten sind sehr begrenzt. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine Taxan- oder Irinotecan-haltige Chemotherapie, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand wird Best Supportive Care empfohlen. • Die Verlängerung der Überlebenszeit um median 1,4 Monate in der Ramucirumab-Monotherapie im Vergleich zu alleiniger supportiver Therapie und um median 2,2 Monate durch Paclitaxel + Ramucirumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie ist ein Fortschritt. Der direkte Einfluss von Ramucirumab auf die klinische Symptomatik ist gering. • Ramucirumab ist gut verträglich. Häufigste Nebenwirkung ist arterielle Hypertonie, ein Substanzklasseneffekt bei antiangiogen wirksamen Arzneimitteln. Diese Nebenwirkung ist gut überwacht- und gut behandelbar. Andere Nebenwirkungen sind selten. <p>Seit seiner Zulassung hat sich Ramucirumab als neuer Standard in der Zweitlinientherapie etabliert. Im Vergleich mit den adäquaten Kontrollarmen der Zulassungsstudien ergibt sich ein deutlicher Zusatznutzen.</p>							

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Ösophagus- und Magenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren. In Deutschland wird die Zahl der neuerkrankten Patienten mit Magenkarzinom für das Jahr 2016 auf 15.600 geschätzt [1]. Für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs fehlen genauere Zahlen, da es häufig zu den Ösophaguskarzinomen gezählt wird. Die Zahl neuerkrankter Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde für das Jahr 2016 auf 7.200 geschätzt. 40-50% werden als Adenokarzinom klassifiziert und sind im unteren Ösophagus lokalisiert. Die Entwicklung der Inzidenz ist bei diesen beiden Tumorentitäten gegenläufig. Während die Inzidenz des Magenkarzinoms seit mehr als 30 Jahren kontinuierlich sinkt, steigt sie für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs an. Männer sind häufiger betroffen.</p> <p>Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Sie haben insgesamt eine schlechte Prognose. Die relativen 5-Jahresüberlebenszeiten liegen in Deutschland zwischen 25 und 35% [1].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In metastasierten Stadien ist der Therapieanspruch sowohl beim Magenkarzinom als auch beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs palliativ. Eine systemische Chemotherapie in der Erstlinientherapie führte in mehreren, randomisierten Studien bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 2) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens, zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle und zum längeren Erhalt der Lebensqualität [2]. Empfohlen wird eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Kombinationstherapie. Die Zugabe von Docetaxel erreicht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, ist jedoch mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen verbunden. In der Praxis werden heute Modifikationen mit Oxaliplatin und dosisreduziertem Docetaxel (FLOT-Schema) umfänglich eingesetzt.</p> <p>Bei Rezidiv oder Refraktärität sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand nach den Empfehlungen</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>der interdisziplinären S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs“ eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten [2]. Wirksame und in Deutschland eingesetzte Substanzen in der Monotherapie sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) und Irinotecan. In drei randomisierten Studien verlängerte eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan oder Docetaxel die Überlebenszeit signifikant gegenüber BSC [3]. Der Effekt von Docetaxel und Irinotecan erschien ähnlich hoch. Im randomisierten Vergleich fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Irinotecan und Paclitaxel in der Rezidivsituation. Nach heutigem Wissensstand wird demnach in der Zweitlinientherapie die Wirksamkeit von Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel als vergleichbar eingeschätzt.</p> <p>Antiangiogenese ist ein wirksames Therapieprinzip beim Magenkarzinom. Die Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab in der Erstlinientherapie führte in einer großen randomisierten Studie zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2 Monate, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant [4], siehe Tabelle 2. Bevacizumab ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Apatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor mit antiangiogener Wirkung zeigte in einer Phase-III-Studie aus dem asiatischen Raum ebenfalls eine signifikante und vergleichbare Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; median 1,9 Monate).</p> <p>Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Ramucirumab ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, NSCLC oder kolorektalen Karzinom.</p> <p>Tabelle 2: Antiangiogenetische Therapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</p> <table border="1" data-bbox="152 1294 1339 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1294 262 1391">Erstautor /</th> <th data-bbox="262 1294 412 1391">Patienten</th> <th data-bbox="412 1294 598 1391">Kontrolle</th> <th data-bbox="598 1294 784 1391">Neue Therapie</th> <th data-bbox="784 1294 860 1391">N¹</th> <th data-bbox="860 1294 1025 1391">RR²</th> <th data-bbox="1025 1294 1176 1391">PFÜ³ (HR⁴)</th> <th data-bbox="1176 1294 1339 1391">ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor /	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)									
Erstautor /	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)										

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahr								
Ohtsu, 2011 [4]	Erstlinie	Cisplatin/5FU Placebo	Cisplatin /5FU Bevacizumab	774	37,4 vs 46,0 p = 0,0002	5,3 vs 6,7 0,8 ⁷ p = 0,0315	10,1 vs 12,1 0,87 n. s.	
Wilke, 2014 [5]	Zweitlinie	Paclitaxel Placebo	Paclitaxel Ramucirumab	665	16,1 vs 27,9 p = 0,0002	2,9 vs 4,4 0,635 ⁷ p < 0,0001	7,4 vs 9,6 0,807 p = 0,0169	
Fuchs, 2014 [6]	Zweitlinie	Placebo	Ramucirumab	355	2,6 vs 3,4 p = 0,01	1,3 vs 2,1 0,483 p < 0,0001	3,8 vs 5,2 0,776 p = 0,0473	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A Kombination mit Paclitaxel</p> <p>A4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab</p> <p>A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, hat der G-BA patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Taxane und Irinotecan sind in dieser Situation etwa gleich wirksam. Die ZVT deckt diese Therapieoptionen ab.</p>	
	<p>A4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist RAINBOW, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Sie wurde in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Principal Investigator war Prof. Dr. H. J. Wilke, Essen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A4. 3. Endpunkte</p> <p>A4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In der RAINBOW-Studie wurde die Überlebenszeit im Median um 2,2 Monate (HR 0,81) gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie verlängert.</p>	
	<p>A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem rasch fortschreitenden Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.</p>	
	<p>A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundärer Endpunkte der Zulassungsstudie. In der RAINBOW-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ramucirumab um 1,5 Monate (HR 0,64) verlängert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate</p> <p>In der RAINBOW-Studie wurde die objektive Remissionsrate von 16,1% im Kontrollarm auf 27,9% im Ramucirumab-Arm gesteigert.</p>	
	<p>A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Zulassungsstudien mit Ausnahme der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen zugunsten des Ramucirumab-Arms in der RAINBOW-Studie.</p>	
	<p>A4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Kombination mit Paclitaxel beim metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde eine arterielle Hypertonie bei 14% der Patienten im CTCAE Grad 3 dokumentiert. Weitere schwere, häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B Monotherapie</p> <p>B4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab</p> <p>B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für Patienten, die für eine Chemotherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, hat der G-BA Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Da auch andere Zytostatika wie Irinotecan in dieser Indikation wirksam sind, wäre eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes einschl. Best Supportive Care als ZVT besser geeignet.</p>	<p>Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Patientenpopulation b), ist davon auszugehen, dass eine Chemotherapie grundsätzlich nicht Betracht kommt. Für diese Patienten steht nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine weitere, alternative tumorspezifische Standardtherapie zur Verfügung. Die weitere Behandlung erfolgt patientenindividuell mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).</p>
	<p>B4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist REGARD, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Sie wurde in Afrika, Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Ramucirumab-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B4. 3. Endpunkte</p> <p>B4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In der REGARD-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant um 1,4 Monate (HR 0,78) gegenüber Best Supportive Care verlängert.</p>	
	<p>B4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem rasch fortschreitenden Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.</p>	
	<p>B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundärer Endpunkte der Zulassungsstudie. In der REGARD-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ramucirumab um 0,8 Monate (HR 0,49) verlängert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate</p> <p>In der REGARD-Studie wurde die objektive Remissionsrate nicht klinisch relevant gesteigert.</p>	
	<p>B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Auswertung ergab eine signifikante Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands um 2,7 Monate. Eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität ergab sich durch die Monotherapie mit Ramucirumab nicht.</p>	
	<p>B4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war arterielle Hypertonie. Hierbei handelt es sich um eine Substanzklassen-spezifische Nebenwirkung von antiangiogenetisch wirksamen Arzneimitteln.</p>	

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist inhaltlich wenig aussagekräftig. Aus formalen Gründen werden die Daten der beiden Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung von Ramucirumab abgelehnt.</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Datenlage hat sich seit der ersten Nutzenbewertung zu Ramucirumab beim fortgeschrittenen und metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nicht substanziell geändert. Weiterhin sind die Therapieoptionen bei diesen Patienten sehr begrenzt. Ramucirumab führt in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich mit einer Paclitaxel-Monotherapie zu einer mittleren Verlängerung der Überlebenszeit um 2,2 Monate. Als Monotherapie verlängert Ramucirumab die Überlebenszeit im Vergleich mit BSC um 1,4 Monate. In dieser Tumorentität ist das in der Zweitlinientherapie durchaus ein klinisch relevanter Fortschritt, der in den letzten Jahren mit keiner anderen Substanz erzielt wurde. Ramucirumab führte auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die klinische Symptomatik ist gering. Insgesamt ist die Therapie mit Ramucirumab relativ gut verträglich. Durch die Zulassungen von Ramucirumab beim NSCLC und beim kolorektalen Karzinom steigt die Zahl der onkologisch tätigen Ärzte,</p>	<p>a) <u>Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.</p> <p>Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die mit diesem Arzneimittel Erfahrung haben.</p> <p>Nach heutigem Wissensstand sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Die Wirksamkeit der drei untersuchten Chemotherapeutika Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel ist ähnlich. Keines dieser drei Arzneimittel ist für diese Situation zugelassen. Aus diesem Grund halten wir eine Monotherapie mit Paclitaxel für eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Paclitaxel erfüllt die Kriterien einer patientenindividuellen Therapie. In Übereinstimmung zu den Empfehlungen der deutschen Leitlinien und den vorliegenden Studiendaten werden die Kosten für eine Paclitaxel-Monotherapie regelhaft von den Krankenkassen übernommen.</p> <p>Bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ist Best Supportive Care die geeignete Vergleichstherapie. Auch diese Situation wird in der Zulassungsstudie angemessen abgebildet.</p>	<p>Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.</p> <p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><u>Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.</p> <p>In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Ma-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>genkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festge-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V. und DGVS e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>legten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p> <p>b) <u>Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind</u></p> <p>Die Studie REGARD ist nicht geeignet den Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die relevante Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet – also Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind – abzubilden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Magenkarzinom – Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. AWMF S3 Leitlinie 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
3. Ramucirumab – Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2015-02-01-D-150, Stellungnahme der DGHO vom 26. Mai 2015. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ramucirumab%20DGHO%20Stellungnahme%2020150526%20-2.pdf>
4. Ohtsu A, Shah MA, van Cutsem E et al.: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 29:3968-3976, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236
5. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
6. Wilke HJ, Muro K, van Cutsem E et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 1224-1235, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 383:31-39, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ramucirumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 14.05 Uhr bis 14.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner
Herr Dr. Brück
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Langer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Hell
Frau Dr. Wecht

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof Dr. Al-Batran
Herr Prof. Dr. Kolligs

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Thuß-Patience

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Nehls

Beginn der Anhörung: 14.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns heute im erneuten Bewertungsverfahren für Ramucirumab nach Wegfall des Orphan-Status und haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2016, die wir alle kennen und zu der auch eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Die Dossierbewertung des IQWiG kommt in beiden Untergruppen, nämlich zum einen beim Einsatz dieses Wirkstoffes in Kombination und zum anderen bei der Monotherapie zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen ist. Dazu haben Stellung genommen zum einen die Lilly Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGHO und die DGVS, dann Medac, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder entsprechend der üblichen Sitte Ihre Anwesenheit kontrollieren, damit wir das im Protokoll festhalten können. Für Lilly ist Frau Professor Kretschmer da, dann Herr Dr. Brück, Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Langer. Dann sind für Roche Frau Dr. Hell und Frau Dr. Wecht anwesend. Sodann sind Herr Wörmann für die DGHO, Herr Dr. Johannes für die Medac und Herr Professor Kolligs für die DGVS entschuldigt. Die DGVS ist vertreten durch Herrn Professor Al-Batran. Die DGHO ist durch Herrn Dr. Thuß-Patience vertreten, und schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Nehls für den vfa anwesend. Ist noch je-

mand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein. Dann seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Da wir ein Wortprotokoll führen, gebe ich den üblichen Hinweis, dass Sie jeweils das Mikrofon benutzen und den Namen des entsendenden pharmazeutischen Unternehmens bzw. der entsendenden Organisation nennen.

Bevor ich Frau Professor Kretschmer die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG gebe, vielleicht zwei, drei Punkte, die wir diskutieren sollten: Für uns ist natürlich wichtig, ob oder inwieweit Paclitaxel als Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bezeichnet werden kann. Dann ist die Frage ganz wichtig, welchen Stellenwert andere Therapieoptionen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren haben; das bezieht sich auf zugelassene Arzneimittel, aber möglicherweise auch Orphan, die hier eingesetzt werden. Das soll aber Ihren Einleitungsvortrag in keinerlei Weise beschränken. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Tag! Heute sind wir wieder hier mit dem Wirkstoff Ramucirumab zur zweiten Bewertung; aber lassen Sie mich erst die Kollegen vorstellen, die heute dabei sind: Herr Langer ist für die Statistik zuständig, Herr Brück für die Medizin und Herr Borchardt-Wagner für das Dossier. Ich selber leite die Abteilung Market Access. Wie Sie erwähnt haben, sind wir heute zum zweiten Mal mit Ramucirumab hier, weil wir aufgrund von weiteren Zulassungen den Orphan-Drug-Status für Ramucirumab in der Indikation Magenkrebs aufgrund von formalen und arzneimittelrechtlichen Bedingungen der EMA zurückgeben mussten.

Das heißt aber auch, dass Magenkrebs natürlich weiterhin eine seltene Erkrankung ist, ein Orphan Disease; daran hat sich ja nichts geändert. Was charakterisiert ein Orphan Disease? Das sind sehr kleine Patientenzahlen und häufig keine bis sehr wenige zugelassene Therapieoptionen in den Indikationen. So ist es auch hier der Fall, Ramucirumab ist das einzige zugelassene Therapeutikum in der Zweitlinie nach Vorbehandlung mit Chemotherapeutika. Damit konnte in der Behandlung von Magenkrebs eine Versorgungslücke geschlossen werden, und es konnte Versorgungssicherheit für die verschreibenden Ärzte hergestellt werden. Tatsächlich wird Ramucirumab in den bereits aktualisierten Leitlinien als Standardtherapie geführt.

Wie es bei einer Wiederaufrufung aufgrund von Orphan-Drug-Verlust und damit der Zweitbewertung üblich ist, ist die Festlegung einer ZVT die Folge. Hier wurden für die Kombinationstherapie von Ramucirumab Therapeutika vorgeschlagen, die aus der ersten und zweiten Generation der Chemotherapie stammen. Das hat die Herausforderung, dass keine dieser Substanzen in den Leitlinien empfohlen ist, sie aber eine breite Zulassung haben und in dem Versorgungskontext heutzutage keine regelhafte Anwendung finden. Im Gegensatz dazu werden in den Leitlinien Substanzen empfohlen, die regelhaft Anwendung finden, also im Versorgungskontext in Deutschland und auch weltweit sehr starke Anwendung finden. Das sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan.

Das stellte uns bei der Erstellung des Dossiers natürlich in der Kombinationstherapie vor die Herausforderung: Was tun, der Empfehlung der ZVT folgen oder aber den Versorgungskontext und die Leitlinien in den Vordergrund stellen? Wir haben uns für Letzteres entschieden und haben auf der Basis der Rainbow-Studie eine umfängliche und sorgfältig durchgeführte klinische Studie gewählt und diese Datenlage in das Dossier eingefügt. Somit haben wir die Daten, die wir bereits in der Erstbewertung angeführt haben, hier erneut vorgelegt; denn an

dem Datenstand hat sich seit dem letzten Jahr nichts geändert. Der G-BA hatte im letzten Jahr auf Basis der Rainbow-Daten in der Kombinationstherapie Ramucirumab einen Zusatznutzen anerkannt. Dies lag daran – so war die Begründung –: mehr als eine geringe Verbesserung des Nutzens. Das sehen wir logischerweise heute noch genauso. Wir sehen sogar aufgrund der einjährigen Erfahrung, die mittlerweile für Ramucirumab in der Kombinationstherapie vorliegt, auch einen beträchtlichen Zusatznutzen tatsächlich als adäquat an.

Wir haben noch einmal mit unserer Pharmakovigilanz gesprochen; es gibt keine Signale aus der Perspektive des Sicherheitsprofils. Das heißt, die Substanz hat gezeigt, dass sie alle Kriterien wie auch im letzten Jahr zum Sicherheitsprofil erfüllt.

In der Monotherapie wurde als ZVT Best Supportive Care festgelegt. Dem sind wir gefolgt, und damit haben wir die REGARD-Studie erneut angeführt; auch das ist eine umfangreiche RCT-Studie. Somit liegen Ihnen insgesamt von über 1.100 Patienten Daten für Ramucirumab vor.

Die Herausforderung in der Monotherapie – so wurde es im Bericht des IQWiG erwähnt – ist, ob die Patienten, die in der Monotherapie behandelt wurden, tatsächlich noch für eine Chemotherapie geeignet waren, in diesem Fall für Paclitaxel noch geeignet waren. Wir sind der Meinung, dass auf Basis der Auswahl der Patienten und dem Einschluss in die klinische Studie Patienten sehr wohl noch geeignet sind. Wie passiert das normalerweise? Therapien werden von ärztlicher Seite unter Beachtung aller klinischen Parameter sehr sorgfältig abgewogen. Bei Einschluss in klinischen Studien ist diese Sorgfaltspflicht noch stärker ausgeprägt; denn auch hier erfolgt eine sehr intensive Beratung von Arzt und Patient. Mit dem Einschluss in die Studie gehen wir davon aus, dass für den Arzt und den Patienten eine Chemotherapie aufgrund der umgebenden Parameter nicht mehr infrage kam. Der Einschluss in die Studie bedarf der schriftlichen Zustimmung des Patienten, und daher sehen wir es als gegeben an, dass diese Patienten nicht mehr für Paclitaxel geeignet waren.

Insgesamt haben wir also hier die Herausforderung, dass wir bereits im letzten Jahr umfangreiche Daten vorgelegt und einen Zusatznutzen erhalten haben, und heute die Diskussion führen, ob Paclitaxel für die Kombination im Vergleich die richtige Therapieoption ist, und ob die Patienten für die Monotherapie ausschließlich für die Monotherapie geeignet waren. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, zunächst einmal eine Frage an DGHO und DGVS: Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Gruppe mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes auch die Paclitaxel-Therapie abdecke, weil alle jetzt hier in der Praxis eingesetzten Arzneimittel für diese Situation nicht zugelassen seien. Insofern sei die Betrachtungsweise des IQWiG, dass die ZVT nicht umgesetzt sei, nicht richtig. Sie weisen darauf hin, dass in diesen Therapiesituationen regelhaft dann auch die Krankenkassen die Therapiekosten übernehmen. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte sagen, bevor wir dann in die Fragen von Herrn Kaiser gehen. – Wer möchte beginnen? Wir beginnen mit Herrn Professor Al-Batran.

Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS): Ich denke, dass seitens unserer Fachgesellschaft zu diesem Thema klar gesagt werden kann, dass Paclitaxel als eine zweckmäßige Therapie in diesem Setting und auch als Standard angesehen werden kann. Wir haben ja eine problematische Situation, die wir zunehmend beobachten, nämlich dass vor allem bei manchen

selteneren Erkrankungen die Substanzen, die über eine Zulassung verfügen, schon seit Jahrzehnten nicht mehr eingesetzt werden, weil es Substanzen sind, die praktisch eine breite alte Zulassung hatten wie Carmustin, Mitomycin etc. Diese Substanzen werden nicht mehr eingesetzt, und tatsächlich war vor Ramucirumab der Einsatz von Irinotecan oder Paclitaxel, bzw. Taxanen allgemein als eine Art Standard angesehen worden und auch so praktiziert; es wird auch bis heute praktiziert. Man kann nicht sagen, dass es keine Alternative zu den Taxanen gibt; tatsächlich ist Irinotecan eine, aber auch Taxane und Paclitaxel sind eine Standardtherapie.

Meines Erachtens hätte man sowohl mit Paclitaxel als auch mit Irinotecan vergleichen können. Wir wissen aber, dass es auch eine Phase-III-Studie gibt, die zeigt, dass sogar tendenziell besser Irinotecan gelaufen ist. Bei einem Head-to-Head-Vergleich zwischen Irinotecan und Paclitaxel hat sich gezeigt, dass Paclitaxel auf jeden Fall nicht schlechter ist. Wir haben hier also eine zweckmäßige Standardtherapie, die natürlich aus formalen Gründen nicht zugelassen werden kann, aber angewandt wird. Die Monotherapie besprechen wir jetzt nicht, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte jetzt nach der Kombination gefragt. – Bitte schön, Herr Thuß-Patience.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Ich komme von der Charité und leite dort das Tumorboard Magenkarzinom. Wir haben tatsächlich sehr viele Magenkarzinome; es sind 150 pro Jahr, sodass wir auch einige Erfahrung damit haben. Es ist genau so, wie es Professor Al-Batran gesagt hat: Es gibt vier randomisierte Studien zur Second-Line-Therapie beim Magenkarzinom. Drei Studien vergleichen das mit Best Supportive Care, die erste war von uns mit Irinotecan versus Best Supportive Care, dann gibt es eine Studie mit Docetaxel versus Best Supportive Care oder Irinotecan und dann eine dritte Studie nur mit Docetaxel. Alle Studien zeigen einen klaren Überlebensvorteil, sodass wir in den Leitlinien auch empfohlen haben, dass eine Second-Line-Therapie Patienten angeboten werden sollte. Dann gibt es die wichtige Studie, die Paclitaxel mit Irinotecan in der Second-Line vergleicht; das ist auch eine große randomisierte Studie, die genau, wie es Herr Professor Al-Batran gesagt hat, zeigt, dass keines der Medikamente signifikant besser ist, aber im Trend sogar eher das Paclitaxel günstiger zu sein scheint, sodass wir schon befürworten, dass Paclitaxel auf alle Fälle eine sehr viel benutzte und auch in den Leitlinien empfohlene Vergleichstherapie darstellt. Wie sieht die Realität aus? Bei uns ist tatsächlich Paclitaxel das am häufigsten in der Second-Line-Therapie eingesetzte Medikament, weil es eben sehr gut verträglich ist und als am wirksamsten erscheint, sodass von unserer Warte das mit dem bestmöglichen Therapeutikum von diesen dreien, Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, verglichen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Dr. Kaiser, Sie haben Fragen.

Herr Dr. Kaiser: Es dreht sich jetzt natürlich alles erst einmal darum, was die zweckmäßige Vergleichstherapie ist; das haben Sie, Frau Kretschmer, völlig richtig dargestellt. Vielleicht noch eine Bemerkung dazu, dass Sie zu dem Übergang von Orphan Drug zu Non Orphan Drug gesagt haben, das sei ein formales Kriterium. Sie müssen natürlich auch zur Kenntnis nehmen, dass es eine deutsche Spezialität ist, dass Sie bei einem Orphan Drug auch das formale Kriterium haben, den Zusatznutzen nicht nachweisen zu müssen, sondern dass er als gegeben angesehen wird. Dieses formale Kriterium fällt dann eben weg. Insofern ist das hier nichts Besonderes, sondern einfach eine reguläre Bewertung wie für alle anderen Arz-

neimittel auch, dass Sie Ihr Medikament gegenüber der zu definierenden Vergleichstherapie als überlegen nachweisen müssen.

In der Beratung des G-BA sind zwei Punkte als wesentlich thematisiert worden. Das eine war Ihre konkrete Frage zu Paclitaxel. Hierzu hat sich der G-BA im Beratungsprotokoll, das so verabschiedet worden ist, sehr eindeutig geäußert: Paclitaxel ist nicht zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht berücksichtigt. Dieser Festlegung sind Sie erst einmal nicht gefolgt.

Die zweite Festlegung, die der G-BA in seiner Beratung getroffen hat, ist folgende: Für die Studienpopulation ist darzustellen, dass für jeden Patienten individuell die optimale Therapieoption nach Maßgabe des Arztes gewählt wurde. Auch dieser Festlegung sind Sie leider nicht gefolgt. Weiter heißt es, dass die patientenindividuellen Entscheidungen zu dokumentieren sind und die Nachweisführung im Dossier darzulegen ist. Auch diesen Punkt haben Sie in Ihrem Dossier nicht adressiert.

Wir sehen das Dilemma mit zugelassenen und nicht zugelassenen Therapien; das haben wir auch beschrieben. Letztendlich haben Sie sich von dem abgesetzt, wie der G-BA Sie beraten gehabt hat, und zwar sowohl bezüglich der Möglichkeiten, Paclitaxel als zweckmäßige Therapie zu nehmen, als auch hinsichtlich der Notwendigkeit, die individuelle Therapie zu adressieren.

Meine Frage ist jetzt folgende: Sie haben auch versucht, einen indirekten Vergleich durchzuführen. Es gibt ja verschiedene Argumente, die wir jetzt auch schon gehört haben, teilweise mit entsprechenden Zitaten unterlegt, aber teilweise leider auch ohne entsprechende Zitate, dass verschiedene Therapien miteinander vergleichbar wären. Wenn Sie gute Evidenz haben, um Therapien miteinander vergleichbar machen zu können, dann können Sie diese Evidenz eigentlich auch nutzen, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Wir haben in unserer Dossierbewertung dargelegt, dass Ihre Recherche aus verschiedenen Gründen nicht geeignet war, überhaupt nachzuweisen, ob ein indirekter Vergleich möglich ist oder nicht möglich ist. Sie haben ja selber keinen indirekten Vergleich durchgeführt. Warum haben Sie mit Ihrer Stellungnahme diese Punkte zum indirekten Vergleich nicht adressiert und einen korrigierten indirekten Vergleich vorgelegt? Entweder gibt es Publikationen, die nachweisen, dass bestimmten Substanzen so gut sind wie Paclitaxel, oder umgekehrt Paclitaxel mindestens so gut ist, dann können Sie auch einen indirekten Vergleich durchführen, wenn solche Studien geeignet sind, oder es gibt sie nicht; dann ist aber auch die Behauptung falsch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sie haben den Punkt aufgeworfen, ob indirekte Vergleiche rechenbar sind oder nicht. Ich glaube, wir haben eine Literaturrecherche durchgeführt, die eindeutig zeigt, dass es in der Literatur keine Evidenz für die vorgeschlagenen ZVTen aus dem Beratungsgespräch gibt. Wir haben es von den Kollegen in der klinischen Anwendung gehört, sie finden heute keine regelhafte Anwendung mehr, es sind alte Therapien der ersten und zweiten Generation der Chemotherapeutika, sehr breit, sehr alt. In den damaligen Jahren wurden sehr breite Zulassungen erteilt, die heute überhaupt nicht mehr Standard sind. Nehmen wir nur einmal den hypothetischen Fall, es läge Evidenz vor – es liegt aber keine vor; die Studien sind zu alt –, hätten wir einen indirekten Vergleich gerechnet; aber er wäre nicht anerkannt worden, weil die Studienpopulation eine andere ist, und die klinischen Studiendesigns heute völlig anders wären, spätestens daran wären wir gescheitert. Die Literaturrecherche liegt vor, und aus ihr kam heraus, dass es keine Evidenz gibt, die zu den

ZVTen im heutigen Setting – nur Zweitlinientherapie, die Vortherapie mit Chemotherapeutika – überhaupt geeignet gewesen wäre, um dort einen Vergleich durchzuführen. – Nun möchte mein Kollege Brück noch etwas zu den anderen Punkten sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Brück und dann noch ergänzend Herr Professor Al-Batran und anschließend wieder Herr Kaiser.

Herr Dr. Brück (Lilly): Guten Tag, ich möchte noch etwas zu der patientenindividuellen Therapie sagen. Wir hatten gehört, welche Substanzen zur Verfügung stehen, welche in den damals gültigen Leitlinien empfohlen wurden. Es ist immer so: Bevor ein Patient in eine Studie eingeschlossen wird – das werden Ihnen die klinischen Experten sicherlich bestätigen, und das wissen sie bestimmt auch selbst –, erfolgen natürlich umfangreiche Gespräche zwischen Arzt und Patient über die verfügbaren Therapieoptionen. Das heißt, es wird patientenindividuell entschieden, ob die Studienteilnahme das Beste im Sinne des Patienten in der Situation wäre oder ob eine andere Therapie für den Patienten geeigneter wäre, sodass wir durchaus davon ausgehen, dass auch für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Ramucirumab gilt, dass ganz klar die Patienten und der Arzt partizipativ entschieden haben, dass es patientenindividuell am besten ist, an der Studie teilzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Al-Batran.

Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS): Ich möchte eigentlich auf Folgendes hinweisen: Wäre die Firma Lilly oder auch sonst jemand dem IQWiG gefolgt und hätte eine andere Vergleichstherapie aus denen genommen, für die in Deutschland Zulassung besteht, wäre das meines Erachtens unethisch. Ich weiß, was das formale Problem ist. Das formale Problem ist bekannt; wir beobachten das auch mit Sorge, dass das IQWiG Firmen dazu zwingt, für die Zulassungsstudien ältere Behandlungen zu verwenden, damit sie dem Gesetzestext entsprechen, nämlich dass nur grundsätzlich zugelassene Therapien eine zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Dies gilt beispielsweise für die Verwendung von Oxaliplatin statt Cisplatin. Die ganze Welt verwendet diese Substanz; aber wir dürfen sie nicht mehr in Zulassungsstudien verwenden. Also benutzen wir immer die alten Schemata, hier also das toxische Cisplatin, und fügen dem Patienten mehr Nebenwirkungen zu, nur um später hier eine etwas bessere Stellung zu haben. Deswegen denke ich, dass der G-BA natürlich dazu da ist, auch einmal Ausnahmen zu machen. Ich sehe hier eine Studie mit einer anderen Substanz. Gut, Irinotecan hätte man vielleicht auch machen können. Aber eine nicht zugelassene Therapie wäre in Deutschland aus ethischen Gründen nicht möglich, weil kein Arzt ein solches Medikament dem Patienten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange einmal mit dem Letzten an, von wegen, was das IQWiG alles verursacht und nicht verursacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wollte ich auch Ihnen überlassen.

Herr Dr. Kaiser: Ich bitte Sie, Herr Al-Batran, zwischen dem zu unterscheiden, was Aufgabe des IQWiG und was Aufgabe des G-BA ist. Der G-BA legt die Vergleichstherapie fest; der G-BA wird sicherlich keine Therapie fordern, deren Verwendung in einer Studie unethisch wäre, wenn Sie hier von „unethisch“ sprechen. Einen indirekten Vergleich auf Basis publizierter Studien vorzunehmen, ist alles andere als unethisch, das kann man machen; das muss man nur technisch sachgerecht durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zumal der G-BA hier ja von patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes gesprochen hat; aber darüber regen wir uns nicht auf.

Herr Dr. Kaiser: Dann komme ich gerne noch auf das zurück, was Frau Kretschmer und Herr Brück gesagt haben. Frau Kretschmer hat gesagt, der indirekte Vergleich wäre sowieso nicht anerkannt worden. Das ist Spekulation; da müssen Sie erst einmal einen richtigen indirekten Vergleich durchführen, dann kann man sich darüber unterhalten. Wenn Sie das von vornherein nicht machen, dann ist das Ihre Behauptung.

Herr Brück, ich kann nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir in unserer Dossierbewertung geschrieben haben, dass Ihre Recherche ungeeignet war, um die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Meine konkrete Frage, die Sie nur einfach damit beantworten haben, dass Sie eine Recherche durchgeführt hätten, war, warum Sie in Ihrer Stellungnahme auf die Kritikpunkte zu der Recherche nicht eingegangen sind, die nämlich letztendlich offen lässt, ob ein indirekter Vergleich durchführbar gewesen wäre oder nicht. Ich kann Ihnen das nicht sagen. Sie haben ja die Verpflichtung, im Dossier das vollständig zu machen. Ihre Recherche war ungeeignet, Sie sind auf die Argumente nicht eingegangen, und Sie sind auch jetzt wieder nicht darauf eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Borchardt-Wagner.

Herr Borchardt-Wagner (Lilly): Ich kann nur noch einmal für unser Dossier und auch für die Literaturrecherche, die wir durchgeführt haben, sagen, dass wir sie natürlich nach bestem Wissen und Gewissen gemacht haben. Nach unserem Kenntnisstand, und dem, was wir an Recherche durchgeführt haben, wäre es nicht möglich gewesen, einen indirekten Vergleich, der den erforderlichen Kriterien der Güte genügt hätte, durchzuführen; die Daten, die wir gefunden haben, sind dazu nicht geeignet gewesen.

In einem Punkt muss ich Ihnen recht geben: Sie haben in Ihrer Stellungnahme angemerkt, dass wir in einer Recherche eine fehlerhafte Benennung eines Arzneimittels, Carmustin, im Hinblick auf die englische und die deutsche Sprachweise übersehen hatten. Da ist sicherlich ein Lapsus passiert. Nach unserer Auffassung ist dies aber angesichts der Fülle der von uns durchgeführten Recherchen ein vernachlässigbarer Punkt gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thuß-Patience, bitte.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Ich kann noch einmal von der praktischen Seite aus argumentieren. Wir haben ja im Rahmen der Leitlinien eine ganz umfangreiche gut akzeptierte Literaturrecherche durchgeführt, als wir uns zu der Second-Line-Therapie beim Magenkarzinom geäußert haben. Das ist eine anerkannte Literaturrecherche gewesen. Danach gibt es keine andere Therapie, die die Kriterien erfüllt, als Second-Line-Therapie empfohlen zu werden, außer den Medikamenten Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel. So steht es in den Leitlinien nach unserer Literaturrecherche. Daher muss ich schon Herrn Al-Batran recht geben, dass es für einen Kliniker nicht zumutbar wäre, einen Patienten mit einer anderen Therapie zu behandeln außer einer von diesen drei Medikamenten, die bewiesenermaßen besser sind als Best Supportive Care. Für einen Kliniker ist die Sache wirklich relativ eindeutig und nicht zu verstehen, dass man eine andere Therapie als Second-Line eventuell hätte einsetzen oder vergleichen sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vilbrandt, bitte.

Herr Dr. Vilbrandt: Sie heben jetzt immer auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ab, die in den Leitlinien empfohlen wird mit Taxanen oder Irinotecan. Sie haben drei Studien genannt,

wenn ich es richtig im Kopf habe, waren es Kang und Ford und Ihre eigene, Herr Thuß-Patience, und die vierte, die eigentlich als einzige Paclitaxel untersucht, ist eine asiatische Studie. Wie sehen Sie denn da die Übertragbarkeit in den europäischen Bereich? Ich sehe das sehr kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuß-Patience, bitte.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Das ist eine sehr große Studie, die Irinotecan mit Paclitaxel vergleicht, und es ist in der Tat so, dass Asiaten oft ein längeres Überleben als Europäer haben; aber es kommt hier ja auf die Wirksamkeit der beiden Medikamente an. Vielleicht liegt der Unterschied auf einem etwas höheren Niveau; aber es wird gezeigt, dass beide Medikamente bei dieser Gruppe von untersuchten Patienten gleich wirksam sind. Es gibt keinen Hinweis, dass sich die Wirksamkeit von Taxanen bei Asiaten und Kaukasiern unterscheidet. Wir glauben schon, dass diese Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit von Paclitaxel im Vergleich zu Irinotecan auch auf kaukasische Patienten übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine kurze Nachfrage?

Herr Dr. Vilbrandt: Eine kurze Nachfrage! Aber Evidenz dafür haben Sie nicht?

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Es gibt Phase-II-Studien mit Taxanen bei Kaukasiern, und da haben sie auch eine gute Wirksamkeit; aber es gibt keine Phase-III-Studie. Es gibt die vier Phase-III-Studien, die wir erwähnt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Al-Batran und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS): Vielleicht zu diesem Punkt: Ich gebe Ihnen recht, dass, wenn es zum Beispiel um adjuvante Studien geht, man vorsichtig sein sollte, alle Ergebnisse der Japaner oder der Asiaten auf die westliche Bevölkerung zu übertragen, weil da natürlich die Operationstechniken, die verschiedenen Stadien etc. eine sehr große Rolle in dem metastasierten Bereich spielen. Gerade Second-Line fühlen wir uns wirklich gut dabei, zu sagen, es gibt überhaupt keine Hinweise, die bei Asiaten, was Tumorschrumpfung oder Ansprechen im Bereich der metastasierten Erkrankung anbelangt, wirklich anders laufen als bei westlichen Patienten, sodass man jetzt nicht noch eine Phase III braucht. Die gilt natürlich nicht bei Biologicals; das ist etwas anderes. Aber ich denke, wenn man Taxane mit Irinotecan vergleicht, kann man das wirklich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke sehr. – Dann Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Es gibt ja auch – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, so, Moment, wir machen hier jetzt freies Schülerparlament. – Dann gebe ich zunächst Herrn Thuß-Patience das Wort, und dann sind Sie dran, Herr Kaiser, damit es wegen des Protokolls ein bisschen strukturiert abläuft. Wir erfreuen uns an solchen Diskussionen, aber unsere Stenografen müssen das irgendwie noch mitschreiben können.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Also noch einmal: Es gibt natürlich Daten zu Ihrer Frage, ob Paclitaxel bei Kaukasiern ähnlich wirksam wie bei Asiaten ist; das sind die Subgruppen aus der Rainbow-Studie, in der sich eben kein klarer Unterschied zeigt bezüglich der Wirksamkeit bei Asiaten und bei Kaukasiern. Das war jetzt noch zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange erst einmal mit dem Letzten an, weil es mich doch überrascht, dass noch gar nicht untersucht worden ist, ob Paclitaxel unterschiedlich wirksam ist, sondern Sie sehen keine Effektmodifikation für die Ethnie im Vergleich zu Ramucirumab plus Paclitaxel versus Paclitaxel. Das gibt überhaupt keine Aussage über das, was Sie gerade gesagt haben, dass Paclitaxel unterschiedlich wirksam wäre oder nicht; dazu ist die Studie nicht geeignet.

Ich wollte nur den Hinweis geben, dass Sie in der Studie, die Sie die ganze Zeit erwähnen, Paclitaxel versus Irinotecan, und wo Sie sagen, Paclitaxel ist tendenziell überlegen, Irinotecan unterdosiert haben. Es gibt eine deutlich geringere Dosierung als das, was Sie in Ihren Leitlinien für Irinotecan empfehlen. Dann muss man natürlich schon ein bisschen aufpassen bei der Übertragbarkeit und der Behauptung, dass es da irgendeinen Nachweis gebe, dass das gleichwertig oder vielleicht tendenziell sogar besser wäre, wenn das Arzneimittel, mit dem man vergleicht, eigentlich unterdosiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuß-Patience, dann Frau Kretschmer.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Soweit ich mich erinnere, war in der japanischen Arbeit Irinotecan mit 160 bzw. 180 mg alle zwei Wochen dosiert; ich glaube, es waren 160.

(Herr Dr. Vilbrandt: 150!)

– 150, okay, 150. In unserer Studie hatten die allermeisten Patienten 250 mg/m² Irinotecan alle drei Wochen; das ist ungefähr die ähnliche Dosis wie 150 mg alle 14 Tage. Deshalb sehe ich da keine Unterdosierung.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie es ausrechnen, sind es 20 Prozent weniger. Jetzt kann man sagen, das ist egal, oder man kann sagen, da sollte man ein bisschen zurückhaltend sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt Frau Kretschmer, dann Herr Professor Al-Batran.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nur grundsätzlich noch einmal der Hinweis darauf, dass genau diese Diskussionen eine Orphan-Indikation auszeichnen. Es liegt limitierte Information vor, eine ist aber eine S3-Leitlinie, die hier die Empfehlung gibt, und die beruht ja tatsächlich auf Daten. Aber grundsätzlich ist in einem Orphan Disease keine bis wenig Evidenz für andere Indikationen, und Ramucirumab füllt hier eindeutig die Lücke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich an dieser Stelle darauf hinweisen möchte, dass wir es jenseits des Orphan-Status, der jetzt wegen Überschreitung der maßgeblichen Schwelle weggefallen ist, hier auch schon außerhalb der Orphan Diseases mit Zulassungen der besonderen Art wie Adaptive Pathways zu tun haben, wo wir trotz dieser Limitationen dann auch immer versucht haben, auf der Basis bestverfügbarer Evidenz irgendetwas zusammenzuflicken und dann zu einem Ergebnis zu kommen. Insofern sage ich, dass das eine das andere nicht ausschließt; das Bestreben nach Gewinnung maximal belastbarer Evidenz, indem man sich zum Beispiel der Frage genähert hätte, die Herr Kaiser eben adressiert hat, wieweit wir jetzt indirekt oder historisch oder sonst wie irgendwelche Daten verwenden; das wäre ja ein Weg gewesen. Deshalb sitzen wir heute nicht zum ersten Mal hier, sind fürchterlich nervös und sagen, oh Gott, jetzt haben wir einen Orphan, was machen wir jetzt? Wir müssen schon versuchen, zu schauen, was geht und was nicht geht. Dass wir etwas objektiv Unmögliches von Ihnen verlangen würden, das ist bis zur Stunde für mich jedenfalls an dieser Stelle noch nicht beantwortet, sondern die Frage ist schlicht und ergreifend: Hätte man hier in einer anderen Verfahrensweise die Dinge vielleicht auch belastbarer

darstellen können? Das aber nur als Zwischeneinwand – Ich habe jetzt Herrn Al-Batran und Herrn Brück.

Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS): Ich stimme hier Herrn Thuß zu. Wenn wir jetzt anfangen, bei einer Erkrankung, für die es keine Medikamente mit einer modernen Zulassung gibt und wo die Studien auf der Welt von Investigators durchgeführt werden, über 20 Prozent Unterschied in einer Dosierung, wenn er wirklich da ist, zu reden, dann ist das schon sehr kleinlich.

(Herr Dr. Thuß-Patience [DGHO]: 10 Prozent!)

– Es sind 10 Prozent, sagt Herr Thuß gerade. Erstens glaube ich, dass wir schon über den Tellerrand gucken müssen. Paclitaxel wird weltweit angewandt; das ist ein angewandter Standard, daran besteht kein Zweifel. Es steht in allen Leitlinien, auch in den amerikanischen und in denen aus anderen Ländern. Zweitens haben wir es wirklich mit einer Studie bei einer Entität zu tun, wo eigentlich nichts Modernes zugelassen ist. Dann kommt jemand und nimmt sogar Paclitaxel, er sagt nicht, dass er mit Placebo vergleicht; vielmehr nimmt er sogar eine effektive Substanz, und dann ist die Studie deutlich positiv, was die Responstrate anbelangt, was PFS anbelangt, was Overall Survival anbelangt, und auch noch in der westlichen Untergruppe deutlich positiv. Natürlich kann man in jeder Studie etwas Negatives finden; aber jetzt zu sagen, die Paclitaxel-Studie war mit 10 Prozent unterdosiert, und deswegen lassen wir alles fallen und die Patienten sollen suchen, was sie sonst kriegen können, das empfinde ich als kleinlich. Von daher muss man sagen, Paclitaxel ist ein angewandter Standard mit allen negativen und positiven Aspekten, die wir haben. Hier haben wir eine Add-on-Studie, die eine Superiorität gezeigt hat. An dieser Stelle eine kleine Anekdote: Es gab eine sehr große Phase-III-Studie der Firma Roche, die versucht hat, gegen Taxane – meistens wurde hier Paclitaxel eingesetzt – ein neues Medikament für die Therapie zu implementieren. Die Studie war negativ; man konnte Paclitaxel nicht schlagen. Ich möchte nur sagen, das ist nicht irgendetwas, sondern eine wirksame Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, wir brauchen jetzt nicht darüber zu diskutieren, ob eine Unter- oder Überdosierung von 10, 15 oder 20 Prozent kleinlich ist. Wenn das die Fragestellung wäre, dann müssten darüber diskutieren, wo die Kleinlichkeit endet und in eine Relevanz umschlägt. Es gibt ja immer Dosierschemata, die eine gewisse Relevanz haben. Aber das spielt hier keine Rolle. Es geht mir auch gar nicht um die Frage, ob man jetzt hier generell sagt, nun haben wir eine Substanz eingesetzt, die eben Therapiestandard ist. Entscheidend war die zweckmäßige Vergleichstherapie, aus der Herr Kaiser eben ein bisschen vorgelesen hat. Da war von patientenindividueller Therapie nach Wahl des Arztes die Rede, wo dann eben im Einzelfall zumindest hätte begründet werden müssen, wieso man hier auf diese Off-Label-Substanz gegangen ist; das hätte man ja tun können. Ich weiß nicht, warum das unterblieben ist. Die Fragestellung, die sich für mich stellt, ist nicht, was in Leitlinien abgebildet wird; das kommt relativ häufig, und da hören wir durchaus unterschiedliche Dinge. Wir haben heute Morgen schon eine Anhörung gehabt, in der es hieß, was in den Leitlinien steht, sei eher belanglos, weil es eben überholt ist. Dann hat es unterjährig eine Änderung der Leitlinien gegeben. Die entscheidende Frage ist, was man hier an Evidenz hätte generieren können. – Herr Brück und Herr Vilbrandt, bitte schön.

Herr Dr. Brück (Lilly): Ich möchte noch ein Wort zu der Literaturrecherche verlieren, wenn Sie erlauben. Ich habe den Eindruck, dass hier im Raum geblieben ist, dass sie völlig ungeeignet sei. Dem möchte ich erst einmal widersprechen. Bei einer Literaturrecherche durch-

sucht man verschiedene Datenbanken. Mein Kollege hat es fehlerhaft genannt; ich würde einmal sagen, wir haben nach Carmustin gesucht, und wir hätten in einer von diesen Datenbanken auch nach der englischen Schreibweise mit „e“ am Ende noch suchen können. Das heißt, zwei andere waren vollständig, sind nicht kritisiert worden, und die publizierten Daten, die wir ja hätten benutzen müssen, um einen indirekten Vergleich zu rechnen, diese Datenbank war nicht betroffen. Das heißt, was in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar war, um einen indirekten Vergleich zu berechnen, hätten wir auch gefunden. Wenn irgendwann einmal irgendwelche Studien mit Carmustine gelaufen wären, die wir deswegen nicht gefunden hätten, hätten wir wahrscheinlich heutzutage auch Schwierigkeiten, an diese Daten zu bekommen und einen indirekten Vergleich zu rechnen.

Zum zweiten Punkt, den Leitlinien! Wir reden ja nicht darüber, was jetzt Leitlinien, damals oder heute überholt oder nicht, das Richtigste wären, sondern das, was in der Versorgungsrealität eingesetzt und empfohlen wird. Das waren früher, vor fünf oder sechs Jahren, als es mit dieser Studie losging, letztendlich die Taxane, Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan, und das ist auch heute noch so. Das ist in den aktualisierten Leitlinien der Fall, und das ist in den noch nicht aktualisierten Leitlinien oder den Leitlinien der damaligen Fassung der Fall. Wie Ihnen die klinischen Experten schon bestätigt haben, gibt es keine anderen sinnvoll einsetzbaren wissenschaftlich fundierten Substanzen, die zur Verfügung stünden.

Zum Stichwort „patientenindividuell“: Wir gehen immer noch davon aus, dass durch die Teilnahme an der Studie es patientenindividuell erfolgt ist und dass natürlich in der jeweiligen klinischen Dokumentation der betreuende Arzt die Gründe niedergelegt hat, warum er den einzelnen Patienten in die Studie eingeschlossen hat; das hat er ja auch mit dem Patienten besprochen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vilbrandt, bitte.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich hatte nur einen Nachsatz zu der Studie von Herrn Thuß-Patience. Irinotecan konnte bis auf 350 mg hochgerechnet werden, und dann wird es mit dem „minimal“ auch schon ein bisschen kritischer. – Das haben nicht alle gehabt, das weiß ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Thuß, bitte.

Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO): Eine ganz kurze Ergänzung: Ich meine, man muss das dann ja auch mit der anderen asiatischen Studie vergleichen, und da war Irinotecan auch mit 150 mg/m² dosiert worden, und die zweite asiatische Studie zeigt eben, dass Paclitaxel zu der für Asiaten bewiesenen Dosis mindestens gleichwertig, wenn nicht gar besser ist. Die gesamte Datenlage ist schon komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es noch Fragen? – Keine. Ich schaue noch einmal in die Runde. – Wir haben noch eine Anmerkung von Herrn Professor Al-Batran.

Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS): Nur eine kleine Anmerkung! Paclitaxel hin oder her, wir behandeln die Patienten schon ein Jahr damit, und wir sehen schon, dass die Verläufe gut sind; die Patienten vertragen auch die Therapie gut. Das wollte ich Ihnen noch mit auf den Weg geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich gucke noch einmal, ob es weitere Fragen gibt. – Keine. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, bitte eine kurze Zusammenfassung.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse zusammen, was wir diskutiert haben: Zur Diskussion steht, ob Paclitaxel geeignet ist, als ZVT für die Kombinationstherapie zur Verfügung zu stehen. Aus der Diskussion hier erschließt sich uns kein Widerspruch, was für die für eine ZVT vorgeschlagenen Therapien nicht besteht. Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass die Datenlage, die wir für Ramucirumab im Magenkrebs vorgelegt haben, sowohl in der Kombinationstherapie als auch in der Monotherapie auf Daten von 1.100 Patienten beruht. Sie haben darauf hingewiesen, dass die Bewertung im letzten Jahr auf einer Orphan-Indikation beruhte, wo der Zusatznutzen grundsätzlich belegt ist; aber der G-BA hat an dieser Stelle festgestellt, dass es ein geringer Zusatznutzen ist, der eben mehr als nur eine geringe Veränderung im Vergleich zu den bestehenden Therapien ist. Diese Entscheidung ist entstanden, indem wir bei der Kombinationstherapie ein Overall Survival von 2,2 Monaten und eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen konnten und beim Sicherheitsprofil mit „beherrschbar“ abgeschnitten hatten.

In der Monotherapie hatten wir ein Overall Survival von 1,4 Monaten, wir waren positiv bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes und hatten beim Sicherheitsprofil sogar ein verbessertes Profil gegenüber Best Supportive Care. Die Datenlage insgesamt, die wir vorgelegt haben und hinsichtlich derer der G-BA im letzten Jahr einen geringen Zusatznutzen anerkannt hatte, hat sich nicht geändert. Wir sind der Meinung, dass Paclitaxel als ZVT in der Kombinationstherapie geeignet ist und in der Monotherapie die Daten der REGARDIS-Studie ebenfalls eine sehr starke Evidenz aufweisen, die weit über das hinausgeht, was für die alten Therapien bisher gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank an alle, die jetzt die 50 Minuten mit diskutiert haben. Wir werden uns mit den Fragen zu beschäftigen haben, insbesondere mit der Frage, was die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie ist; das ist ganz selbstverständlich. Danke, dass Sie bei uns waren. Diese Anhörung ist hiermit beendet.

Ende der Anhörung: 14.50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2016-B-017 Ramucirumab

Stand: März 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Ramucirumab
zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebses**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	▪ chirurgische Resektion
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse nach § 35a SGB V: ▪ Tegafur/Gimeracil/Oteracil vom 20.12.2012 ▪ Ramucirumab vom 16.07.2015
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	<p>Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.</p>
Tegafur/Gimeracil/ Oteracil L01BC53 Teysuno®	Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
Capecitabin L01BC06 Xeloda®, oral	Xeloda ist in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert.
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®, i.v.	Fortgeschrittenes Magenkarzinom. 5-Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®, i.v.	Fortgeschrittenes Magenkarzinom. Doxorubicin wird in der Monochemotherapie bei Weichteilsarkomen sowie als Bestandteil einer Kombinationstherapie in etablierten Therapie-Protokollen angewendet.
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin®, i.v.	Fortgeschrittenes Magenkarzinom.
Mitomycin L01DC03 Mito-extra®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] fortgeschrittenes Magenkarzinom.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.

Docetaxel L01CD02 (generisch)	Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. (<i>FI Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 05-2013</i>)
-------------------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche:	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews	4
Leitlinien	19
Primärstudien	27
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	30
Literatur:	32

Indikation für die Recherche:

- in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (im nachfolgenden Text wird abkürzend von Magenkrebs gesprochen)
- als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (im nachfolgenden Text wird abkürzend von Magenkrebs gesprochen)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.02.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 688 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

5-FU	5-fluorouracil
AGC	advanced gastric cancer
Anti-EGFR	epidermal growth factor receptor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSC	Best Supportive Care
CBCT	capecitabine based chemotherapy
CBR	Clinical benefit rate
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence Interval
CR	Completes response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD	progressive disease
PFS	Progression-free survival
PFS	Progression Free Survival

PR	Partial response
PS	Performance Status
PTX	paclitaxel
RR	Relative Risk
SBCT	S-1 based chemotherapy
ToGA	Trastuzumab for Gastric Cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	time to progression
WHO	World Health Organization
XELOX	capecitabine plus oxaliplatin

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2012 [4]. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tegafur, Gimeracil, Oteracil.</p>	<p><i>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</i> Teysono® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin.</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifach-kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin:</i> Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>
--	--

Cochrane Reviews

Es konnten keine aktuellen Cochrane Reviews zum relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden

Systematische Reviews

<p>Liu GF et al., 2014 [8]. S-1-based combination therapy vs S-1 monotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of combination therapy based on S-1, a novel oral fluoropyrimidine, vs S-1 monotherapy in advanced gastric cancer (AGC).</p> <p>2. Methodik Population: patients with advanced gastric cancer Vergleich: combination therapy such as CDDP, docetaxel, paclitaxel and irinotecan based on S-1 (a novel oral fluoropyrimidine) vs. S-1 monotherapy Endpunkte: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR) and grade 3-4 adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 03/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 studies (n=790) Qualitätsbewertung der Studien: The review team used a standardized form adapted from the Risk of Bias Criteria of the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) Group to systematically identify study quality The quality of included studies was assessed by EPOC criteria, with the scores ranging from 6-7.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Overall survival (3 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • S-1-based combination therapy significantly improved OS
--	---

	<p>(HR=0.77, 95%CI: 0.66-0.91, P = 0.002)</p> <p><i>Progression-free survival (2 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> S-1-based combination therapy significantly improved PFS (HR = 0.58, 95%CI: 0.46-0.72, P = 0.000) <p><i>Overall response rate (4 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> S-1-based combination therapy significantly improved ORR (OR = 2.23, 95%CI: 1.54-3.21, P = 0.000) <p><i>Safety (4 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Lower incidence of grade 3-4 leucopenia (OR = 4.06, 95%CI: 2.11-7.81), neutropenia (OR = 3.94, 95%CI: 2.1-7.81) and diarrhea (OR = 2.41, 95%CI: 1.31-4.44) was observed in patients with S-1 monotherapy.
<p>Chen XL et al., 2013 [2]. Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) Regimen Compared with Non-Taxane-Containing Palliative Chemotherapy for Gastric Carcinoma: A Systematic Review and Meta- Analysis.</p>	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>S-1-based combination therapy is superior to S-1 monotherapy in terms of OS, PFS and ORR. S-1 monotherapy is associated with less toxicity.</i></p> <hr/> <p>1. Fragestellung</p> <p>Present systematic review and meta-analysis were done to evaluate the survival outcomes and toxicities of DCF for palliatively resected, unresectable, recurrent or metastatic gastric carcinoma, compared with those of non-taxane-containing regimens.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients diagnosed with palliatively resected, unresectable, recurrent or metastatic gastric carcinoma</p> <p>Vergleich: Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) Regimen vs. Non-Taxane-Containing Palliative chemotherapy</p> <p>Endpunkte: response, survival outcomes, toxities</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 07/2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=1089 (549 in DCF and 540 in control))</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Response</i></p> <ul style="list-style-type: none"> The overall response rate (ORR) combined of CR and PR, was 44.4% (244/549) vs 30.6% (165/540) in DCF and non-taxane-containing regimens, respectively. significantly better ORR of DCF regimen (RR =1.45, 95% CI 1.24–1.69, p<0.00001) <p><i>Survival outcomes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant improvement of 2-year OS rate was found in DCF regimen (RR = 2.03, p = 0.006), but not of 1-year OS rate (RR = 1.22, p = 0.08). MST was significantly prolonged by DCF regimen (p = 0.039), but not median TTP (p = 0.054). Both 1-year OS rate and median TTP had a trend of prolongation

	<p>by DCF regimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy-related mortality was comparable (RR = 1.23, p = 0.49) in both regimens. <p><i>Toxicities</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In grade I-IV toxicities, DCF regimen showed a major raise of febrile neutropenia (RR = 2.33, p<0.0001) and minor raises of leucopenia (RR = 1.25, p<0.00001), neutropenia (RR = 1.19, p<0.00001), and diarrhea (RR = 1.59, p<0.00001), while in other toxicities there were no significant differences. <p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>DCF regimen has better response than non-taxane containing regimen and could potentially improve the survival outcomes. The chemotherapy-related toxicity of DCF regimen is acceptable to some extent.</i></p>
<p>Kim HS et al., 2013 [7]. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We conducted a meta-analysis of these trials and investigated whether second-line chemotherapy was more effective than best supportive care.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced gastric cancer</p> <p>Vergleich: second-line chemotherapy vs. best supportive care</p> <p>Endpunkte: overall survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 03/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n= 410 (150 received docetaxel chemotherapy, and 81 received irinotecan chemotherapy))</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Two review authors extracted data from each included study using an agreed-upon form and assessed the risk of bias.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Overall survival</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival was compared for 238 patients who were assigned to irinotecan or docetaxel as salvage chemotherapy with 172 patients who received supportive care. • A significant reduction in the risk of death (HR = 0.64, 95% CI 0.52–0.79, P < 0.0001) was observed with salvage chemotherapy (no heterogeneity) • The HR was 0.71 (95% CI 0.56–0.90, P = 0.004) for docetaxel • no significant differences in treatment effect according to the chemotherapeutic agent <p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>This meta-analysis demonstrated evidence to support second-line chemotherapy in advanced gastric cancer.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan keine Zulassung in Deutschland
<p>Ye JX et al., 2014 [17].</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>Effectiveness and safety profile of S-1-based chemotherapy compared with capecitabine-based chemotherapy for advanced gastric and colorectal cancer: A meta-analysis.</p>	<p>The aim of the present analysis was to compare the efficacy and safety profile of S-1-based chemotherapy (SBCT) versus capecitabine-based chemotherapy (CBCT) for advanced gastric cancer (AGC) and advanced colorectal cancer (ACRC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced gastric cancer (AGC) and advanced colorectal cancer (ACRC).</p> <p>Vergleich: S-1-based chemotherapy (SBCT) versus capecitabine-based chemotherapy (CBCT)</p> <p>Endpunkte: overall survival, time to progression, overall response rate</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 08/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: According to the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias of RCTs.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival: [HR, 0.98; 95% CI, 0.85-1.12]</p> <p>Time to progression: [HR, 0.95; 95% CI, 0.80-1.12]</p> <p>Overall response rate: [OR, 1.06; 95% CI, 0.72-1.55]</p> <p>Safety: no statistically significant difference was observed in the incidence of grade 3-4 anemia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia, diarrhea, stomatitis or nausea/vomiting.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>The SBCT treatment exhibited similar efficacy and an approximately equivalent safety profile compared with the CBCT treatment and was an alternative to CBCT for patients with AGC or ACRC; however, further investigation is required to provide confirmation.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • es wurden nur die Teilergebnisse dargestellt, welche die Patienten mit fortgeschrittenen Magenkrebs betrafen
<p>Iacovelli R et al., 2014 [5]. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this meta-analysis was to estimate the effect of second-line treatment of GC and to analyze the differential role of chemotherapy or targeted agents. We also investigated if different strategies have the same role in patients with different performance status, with the intent to find the best strategy for second-line treatment of this tumor.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced gastric cancer</p> <p>Intervention: chemotherapy or targeted therapy as single agents (second-line of therapy after first-line platinum- and fluoropyrimidine-based combination therapy)</p>

	<p>Komparator: placebo or the best supportive care (BSC)</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: bis Februar 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/1 424</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>Heterogenität: k.A.</p> <p>Publication bias: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 Studien zu nicht zugelassenen Wirkstoffen (Docetaxel, Irinotecan, Everolimus), 1 Studie zu Ramucirumab eingeschlossen (nur Ergebnisse letzterer hier dargestellt) <p>Fuchs CS, et al. 2014 (Ramucirumab, n = 238, ECOG 0 = 28%, ECOG 1 = 72%, ECOG ≥ 2 = 0, OS = 5,2 month vs. Pbo, n = 117, ECOG 0 = 31%, ECOG 1 = 85%, ECOG ≥ 2 = 1%, OS = 3,8 month): HR 0.78 (0.60–1.00), Jadad score: 5</p> <p><u>Survival by type of therapy (chemotherapy vs. anti-VEGFR vs. mTORi)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemotherapy able to decrease the risk of death by 27% (HR= 0.73; 95% CI, 0.58–0.96; posterior probability of HR≥1: 0.00942) ramucirumab able to decrease the risk of death by 22% (HR= 0.78; 95% CI, 0.60–1.00) no significant effect on OS seen with everolimus (HR =0.90; 95% CI, 0.75–1.08) <p><u>Survival by performance status</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 461 patients with ECOG 0 had greater benefit when treated with chemotherapy over BSC - reduction of risk of death by 43% (HR= 0.57; 95% CI, 0.36–0.91; posterior probability of HR≥1: 0.0092) in this group of patients, no benefit was found for ramucirumab or everolimus over BSC indirect comparison found a better outcome for patients treated with chemotherapy
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>This analysis reports that active and available therapies are able to prolong survival in patients with advanced gastric cancer with a different outcome based on initial patient's performance status. New trials based on a better patient stratification are awaited.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> Funding: The authors received no specific funding for this work. Competing Interests: The authors have declared that no

	competing interests exist.
Ma Y et al., 2012 [10]. Capecitabine for the treatment for advanced gastric cancer: efficacy, safety and ethnicity	1. Fragestellung We performed a focused analysis of capecitabine-based chemotherapy for the treatment for AGC as compared to 5-FU-based regimens, aiming to compare the efficacy and safety of the two regimens for both Caucasian and Asian subjects, through a meta-analysis of the available trial evidence.
	2. Methodik Population: patients with diagnosed AGC Intervention: capecitabine-based chemotherapy Komparator: infusional 5-FU-based chemotherapy Endpunkt: efficacy and safety Suchzeitraum: to September 20, 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18/2.175 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale Heterogenitätsanalysen: The Q-test (Mantel–Haenszel chi-squared test) was used to examine the homogeneity of outcomes from the trials to statistically establish the validity of methods for combining the results of various trials using either the fixed or random effect models. Publication bias: not mentioned
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> • characteristics of the 18 included trials presented in Table 1 and 2 (siehe Anlage dieser Synopse). • Capecitabine-based chemotherapy for AGC prolonged the overall survival (OS; 10,7 months vs. 9,5 months, $P = 0,03$) and enhanced the response rate (RR; OR = 1,32; 95 CI, 1,11–1,57; $P = 0,002$) over 5-FU-based chemotherapy. • Similar trends were observed in both Caucasian and Asian patients. Capecitabine-based regimens were associated with reduced incidence rates of grade 3 or grade 4 leukopenia (OR = 0,42; $P = 0,005$), stomatitis (OR = 0,43; $P = 0,004$) and nausea and vomiting (OR = 0,60; $P = 0,002$) compared with 5-FU-based treatment. • Incidence of haematological toxicity such as anaemia (OR = 0,88; $P = 0,53$), thrombocytopenia (OR = 0,58; $P = 0,06$), neutropenia (OR = 1,03; $P = 0,78$) and treatment-related mortality was similar between capecitabine- and 5-FU-based treatments. • Higher frequency of grade 3 or grade 4 hand-foot syndrome (HFS; OR = 2,45; $P = 0,0007$) was observed in capecitabine-based

	<p>combination therapies.</p> <ul style="list-style-type: none"> Asian patients with AGC receiving capecitabine-based combination therapies showed less frequent occurrence of grade 3 or grade 4 gastrointestinal toxicity including nausea and vomiting (OR = 0,24; P = 0,0002) and stomatitis (OR = 0,33; P = 0,02) than those receiving 5-FU-based regimens. These differences in GI toxicity between treatment regimens were not significant in Caucasian subjects. No significant difference was found for the occurrence of anaemia (Caucasian
<p>Petrelli F et al., 2013 [14]. Cisplatin or Not in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis</p>	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>Capecitabine-based chemotherapy shows prolonged OS and enhanced RR compared to traditional 5-FU-based treatments and therefore should be considered as one of the first choices for treatment for AGC, especially for Asian patients. Asian patients also showed less grade 3 or grade 4 gastrointestinal toxicity with the capecitabine-based regimens.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> The study was supported by The Leading Academic Discipline Project of The Shanghai Municipal Education Committee (J50208) and The Shanghai Municipal Natural Science Foundation (No. 09ZR1417900). The authors declare that they have no conflict of interest PTEN Expressionslevel nicht erwähnt <p>1. Fragestellung</p> <p>We have therefore performed a systematic review and metaanalysis of randomised phase II and III treatment trials that compared the efficacy of two- and three-drug regimens containing CDDP (control arms) with the same regimens in which modern agents were substituted for CDDP (experimental arms) in patients with advanced GC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with histologically confirmed, advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastrooesophageal junction; and if they compared (first-line) chemotherapy</p> <p>Intervention: new active cytotoxic agents instead of CDDP</p> <p>Komparator: CDDP-based combination chemotherapy</p> <p>Endpunkt: efficacy and safety</p> <p>Suchzeitraum: to February 16, 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/2 981</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Cochran Q test, with a predefined significance threshold of 0.1, was used to assess the statistical heterogeneity among the studies. The assumption of homogeneity was considered invalid for p values less than 0.1; in this case, summary estimates were reported from the random effect models. Sources of heterogeneity were determined by subgroup stratification analysis based on study characteristics such as ethnicity, <u>type of study (phase II or phase III)</u>, and chemotherapy regimen (CDDP versus oxaliplatin, CDDP versus not oxaliplatin, CDDP versus CPT-11, and CDDP versus taxanes). Potential publication biases were evaluated using funnel plots for OS analysis</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>OS:</p> <p>Nine of the 14 trials reported OS data in the form of HRs or these ratios were calculated from the published data. In particular, data for computing HRs were extracted from Kaplan-Meier curves in three studies and from the number of events in each arm and the p value (a randomization ratio of one to one) in one study.</p> <p>Using a random effects model, we found that, overall, CDDP-free chemotherapy significantly improved OS compared with CDDP-containing chemotherapy (HR, 0.79; 95% CI, 0.68–0.92; p =0.003) with moderate heterogeneity among the studies (I² = 50%, p =0.04). The results remained unchanged after the leave-one-out procedure.</p> <p><i>Subgroup analysis:</i></p> <p>Compared with the phase III trials, the phase II trials showed better RRs (OR, 1.46 versus 1.19), OS (HR, 0.65 versus 0.93), and PFS (HR, 0.68 versus 0.89).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>In conclusion, we found that CDDP-free combination chemotherapy, containing new active cytotoxic agents instead of CDDP, significantly enhances OS, PFS, and RR when compared with CDDP-based combination chemotherapy as first-line treatment of metastatic GC.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • These authors have no support or funding to report. • The authors have declared that no competing interests exist. • Cisplatin hat keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch über andere Wirkstoffe (wie Capecitabine, Docetaxel, Trastuzumab) als Kombinationstherapie zugelassen • Nur 4 der 9 Studien für Metaanalyse zum OS untersuchten in DL zugelassene Wirkstoffkombinationen – Ergebnis vorsichtig zu bewerten.

<p>Janowitz T et al., 2016 [6]. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Second-line chemotherapy treatment of patients with relapsed gastric and oesophageal cancers in comparison with supportive care (SC) alone has been supported by recent phase 3 clinical trials, but a meta-analysis of patient-level data is lacking.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with relapsed gastric and oesophageal cancers Intervention: Second-line chemotherapy (siehe Ergebnisdarstellung) Komparator: Supportive Care (SC) (siehe Ergebnisdarstellung) Endpunkt: OS (primärer Endpunkt); risk of death</p> <p>Suchzeitraum: We searched Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Web of Science for phase 3 clinical trials that compared second-line chemotherapy with SC alone for gastric and oesophageal cancers. A metaanalysis of the comprehensive patient-level data from the three identified trials was performed.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 trials fulfilled eligibility criteria for this meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Clinical trials that had not published results in peerreviewed medical journals or were not randomised phase 3 trials were not included in this meta-analysis. There is a risk that such trials would have identified different effects on OS. Most smaller studies, retrospective analysis, case series, and case reports, however, indicate benefit of chemotherapy. Reports on such smaller studies had already resulted in use of second-line chemotherapy in patients with relapsed gastric and oesophageal adenocarcinoma, before the establishment of level 1 evidence of OS benefit by phase 3 clinical trials (Ford and Gounaris, 2015).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>A total of 410 patients with gastric (n=301), gastroesophageal junction (n=76), or oesophageal (n=33) adenocarcinoma were identified. In all, 154 patients received single-agent docetaxel and 84 patients received single-agent irinotecan, each with SC. SC alone was given to 172 patients.</p> <p>Chemotherapy significantly reduced the risk of death (hazard ratio (HR)=0.63, 95% confidence interval (CI)=0.51–0.77, P<0.0001). This effect was observed for treatment with docetaxel (HR=0.71, 95% CI=0.56–0.89, P=0.003) and irinotecan (HR=0.49, 95% CI=0.36–0.67, P<0.001).</p> <p>Overall survival (OS) benefit was greatest for patients who progressed 3–6 months following first-line chemotherapy (HR=0.39, 95% CI=0.26–0.59, P<0.0001).</p>

	<p>Performance status (PS) 0–1 compared with PS 2 (HR=0.66, 95% CI=0.46–0.94, P=0.02), locally advanced disease compared with metastatic disease (HR=0.41, 95% CI=0.25–0.67, P=0.0004) and older age (HR=0.94 per 5 years, 95% CI=0.90–0.99, P=0.01) were significant predictors of improved OS.</p> <p>Progression of disease during first-line treatment (HR=1.24, 95% CI=0.96–1.59) or within the first 3 months of completion of first-line treatment (HR=1.42, 95% CI=1.09–1.83) were predictors of an increased risk of death compared with progression between 3 and 6 months (P=0.03).</p>
<p>Liu H et al., 2014 [9]. The Efficacy and Toxicity of Paclitaxel Plus S-1 Compared With Paclitaxel Plus 5-Fu for Advanced Gastric Cancer <i>A PRISMA Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials</i></p>	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>This meta-analysis of patient-level data confirms that second-line chemotherapy treatment results in significantly better OS compared with SC alone in patients with platinum and fluoropyrimidine refractory gastric and oesophageal adenocarcinoma. Health-related quality of life outcomes should be included in future trials in this setting.</i></p> <hr/> <p>1. Fragestellung</p> <p>To compare oral S-1 and infusional 5-fluorouracil (5-FU) to determine which agent was more efficacious and less toxic in combination with PTX.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced gastric cancer (AGC)</p> <p>Vergleich: PTX plus S-1 vs. PTX plus 5-FU</p> <p>Endpunkte: survival outcomes, response rates, and toxicities</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 11/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Three RCTs were eligible for analysis and 352 patients with nonresectable, palliative-resected, recurrent, or metastatic GC were included: 182 patients in PTX plus S-1 group and 170 patients in PTX plus 5-FU group.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quantitative 5-point Jadad scale was used to assess the quality of included trials based on the report of the methods and results of the studies. We assessed for heterogeneity in summary effects using the Cochrane Q and the I2 test (with 95% CIs). We considered a P value <0.05 and I2>50% to indicate significant heterogeneity.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Response:</i> All 3 studies assessing 268 participants who were randomized to receive PTX plus S-1 (n=142) or PTX plus 5-FU (n=126) provided the information on complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD). The ORR (combined CR and PR) was 46.5% (66/142) versus 33.3% (42/126) in the PTX plus S-1 and PTX plus 5-FU regimens,

	<p>respectively. Meta-analysis showed that there was no significant difference between these 2 groups (RR=1.08, 95% CI:0.53–2.19, P=0.84).</p> <p>The DCR (combined of CR, PR, and SD) was 83.8% (119/142) versus 73.0% (92/126) in the PTX plus S-1 and PTX plus 5-FU regimens, respectively. Meta-analysis (RR=1.14, 95% CI: 1.00–1.30, P=0.04) showed that there was a significantly better DCR with the PTX plus S-1 regimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>Survival Outcomes:</i></p> <p>With respect to PFS and TTF, Huang et al. showed that the median PFS of the experimental and control arms was 153 and 129 days, respectively (HR=0.641, 95% CI: 0.473–0.868, P=0.004). These results were significantly different, which indicated a favorable outcome in the PTX plus S-1 group for PFS. The median TTF of the 2 arms was not reported. The HR of TTF in the 2 arms was 1.449 (95% CI: 0.705–2.980, P=0.229), which indicated there was no significant difference. The 6-month PFS rates in both the arms were similar (31.3% vs 31.8%).</p> <p>Only 1 RCT has reported a 10-month OS rate and median survival time (MST).²¹ The trial had 4 arms; only arms C (PTX plus 5-FU) and D (PTX plus S-1) were adopted. The 10-month OS rates were 61% and 73% in arms C and D, respectively. The MST values were 410 and 462 days in arms C and D, respectively. Kaplan–Meier survival curves did not show a significant difference between the 2 arms.</p> <p>Han et al. reported that the median TTPs were 6.5 and 5.5 months in the PTX plus S-1 and PTX plus 5-FU groups, respectively. There was no significant difference in TTP values in the 2 groups by log-rank test.</p> <p><i>Toxicities:</i> Grade I - IV and grade III – IV toxicities were compared. Most of the toxicities were hematologic and gastrointestinal in nature. Hematologic toxicities, including leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and anemia, were not significantly different in the 2 groups. There was a significant increase in nausea (grade I - IV: RR: 0.60, 95% CI: 0.43–0.82, P=0.001) and vomiting (grade I - IV: RR:0.55, 95% CI:0.33–0.91, P=0.02) with the PTX plus 5-FU regimen. No significant differences were detected with respect to other toxicities</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>Our meta-analysis indicated that PTX plus S-1 therapy had near-equivalent safety and a better DCR compared with PTX plus 5-FU therapy. With respect to the quality of life, PTX plus S-1 therapy is a favorable strategy especially for patients who cannot tolerate continuous intravenous infusion; however, more high-quality, large sample-size RCTs and Western studies are needed to confirm these findings.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Although the included studies were all RCTs, the scores of the studies were not high. Second, the sample size was relatively small in the eligible trials and the scores were not high, which led to the relatively low statistical power of treatment effects, which were evaluated. The authors could not conduct a pooled analysis on survival

	<p>outcomes because the 3 trials adopted various survival outcome indicators.</p> <ul style="list-style-type: none"> All of the studies included in this meta-analysis were from Asia, the results need confirmation in Western countries
<p>Oba K et al., 2013 [13]. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patient-data meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung Meta-analysis of the efficacy of chemotherapy on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in advanced/recurrent gastric cancer (AGC).</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Patients with advanced/recurrent gastric cancer (AGC)</p> <p>Vergleich: 10 group comparisons among eligible trials e defined, which investigated 5-FU, MMC, anthracyclines, platinum agents, irinotecan and taxanes.</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Individual patient data were available from 22 trials (4245 patients, representing 47% of the targeted data) of 55 eligible trials.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All data were centrally checked with standardized programs. Each trial was reanalysed and compared to the published results. Differences were queried to the corresponding author. In addition to the identification of inconsistencies and missing data, particular attention was paid to the randomisation process and patient follow-up. Randomisation was examined to identify possible differences with a true random process. Balance in the distribution of the main covariates was also investigated. Likewise, distributions of days/months of randomization were checked to detect anomalies. Heterogeneity between trials and groups of trials (e.g. defined by different chemotherapy regimens) was tested using chi-squared statistics and measured with the I² statistics, which estimates the proportion of variability due to heterogeneity between studies rather than sampling error</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>The overall comparison of experimental arms with the corresponding control arms showed statistically significant differences in terms of both OS and PFS. Hazard ratio was 0.88 (95%CI: 0.82–0.94, P< 0.0001) for OS and 0.81 (CI: 0.76–0.88, P< 0.0001) for PFS.</p> <p>The results of the sub-analysis of adding a given chemotherapeutic agent to any chemotherapy confirm the results of the overall analysis, with a hazard reduction of 11% for OS (P< 0.01) and 26% for PFS (P< 0.0001).</p> <p>The last set of analyses looked at the randomised comparisons of any treatment regimen not including an agent of interest with the same or a different treatment regimen including the agent:</p> <ul style="list-style-type: none"> For anthracyclines, analysis of 1320 patients (8 trials) showed no difference with regard to PFS or OS (10 trials). No statistically

	<p>significant heterogeneity.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For platinum agents, analysis of 2337 patients from eight trials (53% of 4369 targeted patients) showed a statistically significant difference in favour of the platinum-based regimen with regard to PFS (HR= 0.88; 95%CI: 0.81–0.96) but not OS. There was, however, substantial heterogeneity between trials in terms of both PFS (P< 0.0001) and OS (P= 0.021). As a sensitivity analysis, we recomputed statistics without one study which had extreme results, which showed a borderline benefit on OS (HR= 0.92, P= 0.08) while across-trial heterogeneity remained statistically significant for PFS (P= 0.01). • Analysis of taxanes from three trials (n= 667, 69% of 971 targeted patients) showed no statistically significant difference with regard to either PFS or OS. Some indication of heterogeneity was seen for PFS (P= 0.05) but not for OS (P= 0.25). • Finally, analysis of 1380 patients (5 trials; 81% of 1698 targeted patients) showed a statistically significant benefit of irinotecan-based regimes over their comparator in terms of PFS (HR= 0.81; 95%CI: 0.72–0.90) and a marginally non-significant benefit in terms of OS. No statistically significant heterogeneity was detected.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>In conclusion, our IPD meta-analysis shows that OS and PFS have been modestly improved by the addition of experimental chemotherapeutic agents to pre-existing control or standard regimens. Nevertheless, median survival remains at less than 1 year for all investigated cytotoxic associations of chemotherapy, and none has emerged as a clear standard. We hope that molecularly targeted agents administered to subgroups of patients selected on the basis of biological characteristics may modify this disappointing situation.</i></p>
<p>Xu HB et al., 2015 [16]. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The study aims to compare the efficacy and safety of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in patients with advanced gastric cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: AGC patients</p> <p>Vergleich: capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs)</p> <p>Endpunkte: ORR, clinical benefit rate (CBR) and toxicity</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Five databases were searched up to June 2014, without language restrictions. The outcomes included overall response rate (ORR), clinical benefit rate</p>

	<p>(CBR), and toxicity</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twenty-six eligible trials were selected and included 1585 patients (787 in XELOX group and 798 in FOLFOXs group).</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Methodological quality of the trials was assessed using modified Jadad score (7 points) for randomization, concealment of allocation, double blinding, withdrawals, and dropouts. Trials scoring 1–3 points are considered low quality and 4–7 points as high quality.</p> <p>Heterogeneity was assessed by chi-square test.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All trails reported ORR and CBR for XELOX comparing with FOLFOXs in patients with advanced gastric cancer therapy. • The pooled results by fixed effect model failed to show statistical significance of XELOX on ORR and CBR as compared with FOLFOXs. • Nine trails demonstrated ORR and CBR for XELOX comparing with FOLFOX4. Similarly, no significant difference was found on ORR and CBR between XELOX and FOLFOX4 group. <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Twenty-one trails reported toxicities for XELOX comparing with FOLFOXs. The common toxicities were leucopenia, nausea, and peripheral neuropathy, which were experienced by nearly half of patients both in XELOX and FOLFOXs group. Leucopenia and nausea were the most common adverse events in XELOX and FOLFOXs group, respectively. • As anticipated, the frequency of hand-foot syndrome was 40% in XELOX group and 13% in FOLFOXs group, with a significant difference between them (OR: 2.84, 95 % Cis: 2.19–3.69; P<0.001). • Significant difference between XELOX and FOLFOXs was also found for nausea (OR: 0.81, 95 % Cis: 0.68–0.97; P=0.023), stomatitis (OR: 0.77, 95 % Cis: 0.61–0.98; P=0.030), diarrhea (OR: 0.74, 95 % Cis: 0.58–0.94; P=0.012), and alopecia (OR: 0.50, 95 % Cis: 0.31–0.83; P=0.008). • Similarly, results were observed in two groups when comparing grades 3 and 4 hand-foot syndrome (OR: 3.45, 95%CI: 1.27–9.39; P=0.015), nausea (OR: 0.30, 95 % CI: 0.18–0.48; P<0.001), stomatitis (OR: 0.18, 95 % CI: 0.07–0.44; P<0.001), diarrhea (OR: 0.36, 95 % CI: 0.18–0.74; P= 0.005), and alopecia (OR: 0.14, 95 % CI: 0.02–0.90; P= 0.039). Additionally, grades 3 and 4 leucopenia was found significant difference between two groups (OR: 0.50, 95 % CI: 0.33–0.75; P<0.001).

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>The evidence is limited to suggest that XELOX may share similar efficacy as FOLFOXs and reduce toxicities of chemotherapy in advanced gastric cancer therapy. However, owing to limited data and potential bias of the included studies, further rigorously controlled trials are required.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikanter Publikationsbias für ORR
<p>Badiani B et al., 2015 [1]. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To study the effectiveness of second-line treatments for advanced gastric cancer by application of Bayesian network meta-analysis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with advanced gastric cancer (AGC)</p> <p>Vergleich: The following 6 treatments were evaluated: (1) irinotecan (camptothecins); (2) paclitaxel (taxanes class); (3) docetaxel (taxanes); (4) everolimus (mammalian target of rapamycin inhibitors); (5) ramucirumab (vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibitors); (6) ramucirumab + paclitaxel vs. best supportive care (BSC)</p> <p>Endpunkte: OS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Februar 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): In total 7 studies selected. In 6 out of these 7 cases, the RCTs compared a second-line treatment with BSC. Overall, these 7 RCTs enrolled 2298 patients (in 15 treatment arms). As regards the methodological quality, the 7 RCTs showed a low risk of bias.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: As regards the assessment of methodological quality, two reviewers (BB and DM) applied the Cochrane Collaboration's tool to evaluate the risk of bias in the studies included in our analysis. This tool assesses six domains (namely: random sequence generation, concealment of allocation, blinding of participants and personnel, incomplete data, selective outcome reporting of outcomes, and other sources of bias). Studies with adequate procedures in all domains were considered to have a low risk of bias. For our statistical analysis, we employed a Bayesian model of network meta-analysis.</p> <p>To evaluate the reproducibility of our results, we changed the initial parameter estimates from which the Markov chain Monte Carlo simulation begins according to a verification that is customary employed in these Bayesian analyses.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant difference in direct comparisons between two second-line active treatments vs BSC (namely, paclitaxel monotherapy and ramucirumab + paclitaxel). • Furthermore, 4 indirect head-to-head comparisons reached the

	threshold of statistical significance (namely, the comparisons of ramucirumab + paclitaxel with irinotecan or docetaxel or paclitaxel or everolimus).
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>Our results indicate that both paclitaxel monotherapy and ramucirumab + paclitaxel determine a significant prolongation in survival as compared with BSC.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Netzwerkanalyse (z. T. basierend auf indirekten Vergleichen)

Leitlinien

<p>Waddell T et al., 2013 [15]. Gastric cancer†: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p>	<p>Guideline developed by the European Society for Medical Oncology (ESMO), the European Society of Surgical Oncology (ESSO) and the European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO)</p>												
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: The guideline covers incidence and epidemiology, diagnosis and pathology, staging and risk assessment, treatment planning, management of local/locoregional disease, management of advanced/metastatic disease, follow-up and long-term implications.</p> <p><i>Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System):</i></p>												
	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Levels of evidence</th> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or metaanalyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or metaanalyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Prospective cohort studies</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Retrospective cohort studies or case–control studies</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Studies without control group, case reports, experts opinions</td> </tr> </table>	Levels of evidence		I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or metaanalyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity	II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or metaanalyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity	III	Prospective cohort studies	IV	Retrospective cohort studies or case–control studies	V	Studies without control group, case reports, experts opinions
	Levels of evidence												
	I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or metaanalyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity											
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or metaanalyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity												
III	Prospective cohort studies												
IV	Retrospective cohort studies or case–control studies												
V	Studies without control group, case reports, experts opinions												
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Grades of recommendation</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</td> </tr> </table>	Grades of recommendation		A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended	B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended	C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional	D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended			
Grades of recommendation													
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended												
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended												
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional												
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended												

E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
---	--

^aDykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

Empfehlungen

Management of advanced/metastatic disease:

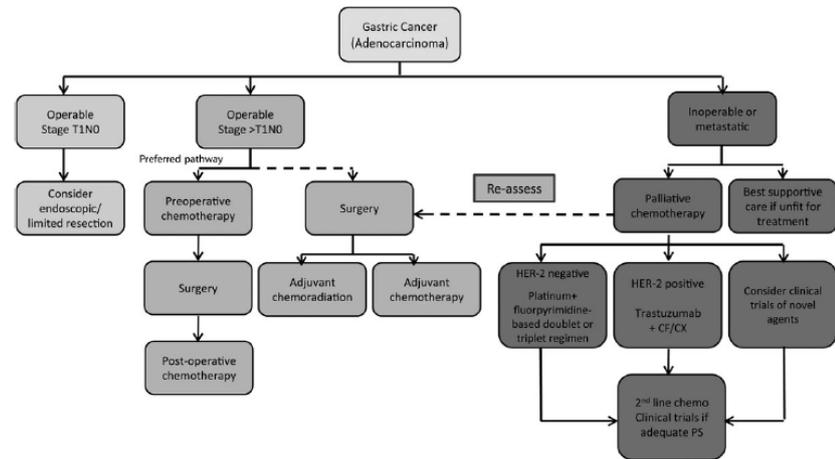
- Patients with stage IV disease should be considered for palliative chemotherapy, which improves survival compared with best supportive care alone [I, A]
- Co-morbidities, organ function and performance status must always be taken into consideration [II, B]
- Combination regimens based upon a platinum–fluoropyrimidine doublet are generally used, and there remains controversy regarding the need for triplet regimens. However, a meta-analysis has demonstrated significant benefit from adding an anthracycline to a platinum and fluoropyrimidine doublet [I, A]
- Additionally, a meta-analysis has demonstrated that capecitabine is associated with improved OS compared with infused 5-FU within doublet and triplet regimes [I, A]
- Alternative first-line chemotherapy options include taxane based regimens or irinotecan plus 5-FU. The addition of 3-weekly docetaxel to 5-FU/cisplatin (DCF) is associated with increased activity, but also adds toxic effects including increased rates of febrile neutropaenia [I, C].
- In patients of adequate performance status, second-line chemotherapy is associated with proven improvements in OS and quality of life compared with best supportive care, with treatment options including irinotecan, docetaxel or paclitaxel [I, A]
- A randomised, phase III trial directly comparing weekly paclitaxel with irinotecan has demonstrated similar efficacy for both the regimens, with the median OS of 8 to 9 months in a Japanese population [I, A].
- Additionally, consideration should always be given to inclusion in any appropriate clinical trials [V, B].
- Alternatively, in patients with disease progression >3 months following first-line chemotherapy, it may be appropriate to consider a re-challenge with the same drug combination [IV, C].
- In patients with symptomatic locally advanced or recurrent disease, hypofractionated radiotherapy is an effective and well tolerated treatment modality which may palliate bleeding, obstructive symptoms or pain [III, B].

Personalised medicine:

- Following the ToGA trial results, trastuzumab was licensed in Europe for use in HER-2 positive disease (IHC3+ or 2+/FISH-positive) in combination with capecitabine or 5- fluorouracil and cisplatin. This regimen now represents the standard of care for these patients [I, A].
- The AVAGAST trial evaluating bevacizumab in combination with first-line chemotherapy failed to demonstrate any improvement in OS, though both PFS and response rate were significantly improved [I, C].
- A second anti-angiogenic agent, ramucirumab, has recently been confirmed to have single-agent activity in the second-line setting with a modest 1.4-month improvement in OS compared with best supportive care [I, B].

- Anti-EGFR therapies have failed to improve outcomes with recently reported negative phase III results when cetuximab or panitumumab was added to first-line chemotherapy, and a negative phase III trial of single-agent gefitinib compared with best supportive care in the second-line [1, D].

Algorithm for the management of gastric cancer



National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015 [12].

Gastric Cancer. Version 3.2015 (keine Änderungen/neuen Empfehlungen zum AWG auf Basis der aktualisierten Version)

Fragestellung(n)

k.A.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar

- Update: jährlich
- Suchzeitraum: between 06/27/2013 and 06/27/2014
- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:
 - Repräsentativität des Gremiums unklar
 - industriefinanziert
 - Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)
 - Empfehlungen nicht hervorgehoben
 - Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft

LoE/GoR:

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

	<p>Empfehlungen</p> <p><u>Locally advanced, metastatic or recurrent disease</u></p> <p>Palliative therapy (systemic therapy, clinical trial or best supportive care) is recommended for patients with locally advanced, metastatic or recurrent gastric cancer. Surgery should be considered as an option for resectable locoregional recurrence in medically fit patients. ...</p> <p>The selection of a second-line therapy regimen is dependent on prior therapy and performance status. The panel consensus was that there is no category 1 evidence to support any specific regimen for second-line or third-line therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. This area remains an active subject of investigation. ...</p> <p>Best supportive care is always indicated for patients with locally advanced, metastatic or recurrent gastric cancer. The decision to offer best supportive care alone or in combination with chemotherapy is dependent patient's performance status.</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe auch Abbildungen im Anhang dieser Synopse <p>Some of the specific therapy regimens and dosing schedules included in the guidelines are based on extrapolations from published studies and institutional preferences that have support only from phase II studies.</p>										
<p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2012 [3]. Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs.</p>	<p>S 3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet. Neben der systematischen Recherche und Bewertung von Primärstudien wurden auch Quellen aggregierter Evidenz verwendet: nach systemischer Recherche und methodischer Bewertung mittels DELBI konnten 3 aktuelle, evidenzbasierte Quelleitlinien identifiziert und deren Empfehlungen z.T. eingearbeitet werden.</p> <p>Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.</p> <p><i>Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:</i></p> <table border="1" data-bbox="544 1697 1401 1989"> <tr> <td>1a</td> <td>SR (with homogeneity) of RCTs</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Individual RCT (with narrow Confidence Interval)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>All or none</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>SR (with homogeneity) of cohort studies</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)</td> </tr> </table>	1a	SR (with homogeneity) of RCTs	1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	1c	All or none	2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
1a	SR (with homogeneity) of RCTs										
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)										
1c	All or none										
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies										
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)										

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="534 190 671 241">2c</td> <td data-bbox="671 190 1410 241">"Outcomes" Research; Ecological studies</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 241 671 300">3a</td> <td data-bbox="671 241 1410 300">SR (with homogeneity) of case-control studies</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 300 671 356">3b</td> <td data-bbox="671 300 1410 356">Individual Case-Control Study</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 356 671 421">4</td> <td data-bbox="671 356 1410 421">Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 421 671 486">5</td> <td data-bbox="671 421 1410 486">Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 486 671 542">GCP</td> <td data-bbox="671 486 1410 542">Good clinical practice</td> </tr> </table>	2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	3a	SR (with homogeneity) of case-control studies	3b	Individual Case-Control Study	4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	GCP	Good clinical practice
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies												
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies												
3b	Individual Case-Control Study												
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)												
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"												
GCP	Good clinical practice												
	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls im Verlauf der neoadjuvanten Therapie klinisch Hinweise auf eine Tumorprogression bestehen (Verschlechterung tumorbedingter Symptome oder des Allgemeinzustandes), soll eine symptomadaptierte Diagnostik erfolgen. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens) • Bei Nachweis eines allgemeinen Tumorprogresses soll die Entscheidung über die weitere Therapie interdisziplinär erfolgen. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens) • Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte eine frühzeitige Operation durchgeführt werden. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens) <p>Hintergrund: Falls im Verlauf der neoadjuvanten Therapie klinische Hinweise auf einen Tumorprogress bestehen (Verschlechterung tumorbedingter Symptome oder des Allgemeinzustandes) erscheint es sinnvoll, eine symptomorientierte Diagnostik durchzuführen. Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte eine frühzeitige Operation durchgeführt werden, da Patienten mit einer lokalen Tumorprogression unter Therapie wahrscheinlich nicht von einem Fortsetzen dieser Therapie profitieren. Zudem gibt es keine Daten, die eine Therapieumstellung oder Therapieintensivierung rechtfertigen würden. Die präoperative Therapie sollte jedoch nicht abgebrochen werden, wenn keine Tumorprogression vorliegt. In den Phase III-Studien zur neoadjuvanten Therapie erfolgte bei fehlendem Hinweis auf Tumorprogress die neoadjuvante Therapie planmäßig und führte in dieser Form für die gesamte Patientengruppe zu einer Verbesserung des Überlebens.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006 Jul 6;355(1):11-20. • Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009 Feb 20;27(6):851-6. <p>Multimodale Therapie <i>Perioperative Chemotherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder 												

ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie uT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0; LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: Konsens)

- Bei lokalisiertem Magenkarzinom der Kategorien uT3 und resektablen uT4a Tumoren „sollte/soll“* eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden. (Empfehlungsgrad A/B; LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: Konsens)
- Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4 Tumoren *soll/sollte* eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A/B; LoE: 1b [perioperative Chemotherapie], 1a-1b,1b-2b [neoadjuvante Radiochemotherapie]; Abstimmung im Plenum: Konsens)

Präoperative Radiochemotherapie:

- Eine präoperative Radiochemotherapie soll beim Magenkarzinom nicht durchgeführt werden. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)

Präoperative Antikörper-Therapie:

- Antikörper und „small molecules“ sollen in der präoperativen Therapie nicht eingesetzt werden. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)

Hintergrund:

In der palliativen Behandlung fortgeschrittener Magenkarzinome wurden vorläufige Daten publiziert, die einen Überlebensvorteil für Patienten mit HER-2-positiven Tumoren nachweisen, wenn sie zur Chemotherapie aus Cisplatin und einem Fluoropyrimid den Antikörper Trastuzumab erhielten (356). Es ist aber unklar, ob dieser Antikörper auch die Ergebnisse einer präoperativen Therapie bei lokalisierten, HER-2-positiven Karzinomen verbessert. Der Einsatz zielgerichteter Substanzen ist daher außerhalb klinischer Studien nicht indiziert. Die Ergebnisse laufender randomisierter Studien müssen abgewartet werden.

Tumorgerichtete palliative Therapie

Medikamentöse Tumorthherapie:

- Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. (Empfehlungsgrad A; LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühest möglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden. (Empfehlungsgrad B; LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: Konsens)
- Über die Dauer der palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden. (Empfehlungsgrad B; LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: Konsens)
- Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Die histopathologische

Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression:

- Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen in Bezug auf die Überlebenszeit signifikant überlegen. (LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Indiziert ist eine systemische Platin/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. (LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Eine Dreifachkombination mit Cisplatin/5-FU und Docetaxel (DCF) führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachtherapie mit Cisplatin/5-FU zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil, ist jedoch mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. (LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Die Docetaxel-haltige Dreifachkombination (DCF) sollte daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B; LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Die sogenannten modifizierten DCF-Schemata verfügen über ein im Vergleich zum klassischen DCF verbessertes Nebenwirkungsprofil. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Besteht eine Indikation zu einer Docetaxel-basierten Dreifachkombination, kann der Einsatz der modifizierten DCF-Schemata in Erwägung gezogen werden. (LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Oxaliplatin hat eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit, die Toxizitätsprofile sind jedoch unterschiedlich. (LoE: 1b-; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Die Therapieentscheidung zwischen diesen beiden Substanzen sollte deshalb die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigen. (Empfehlungsgrad: B; LoE: 1b-; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Capecitabin zeigt eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit. (LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Die orale Gabe von Capecitabin kann Patienten mit ausreichender Nierenfunktion und guter Compliance anstatt der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion (wie z. B. bei ECF) angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B; LoE: 1a; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Im Rahmen von 5-FU-basierten Kombinationstherapien zeigt Irinotecan eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit. (LoE: 1a-; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)
- Eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie kann Patienten angeboten werden, bei denen aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu einer platinhaltigen Kombination sinnvoll ist. (Empfehlungsgrad: B; LoE: 1a-; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)

Vorgehen bei HER-2-überexprimierenden/-amplifizierenden Tumoren:

- Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER-2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin). (LoE: 1b; Abstimmung im Plenum: Konsens)
- Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.

	<p>(LoE: GCP; Abstimmung im Plenum: starker Konsens)</p> <p><i>Zweit-Chemotherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte eine Zweit-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten. (Empfehlungsgrad: B; LoE: 2b-; Abstimmung im Plenum: Konsens)
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015 [11]. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.</p> <p>Version 3.2015</p>	<p>Fragestellung: k.A.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update: jährlich – Suchzeitraum: between 06/27/2013 and 06/27/2014 – <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i> • <i>industriefinanziert</i> • <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i> • <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i> • <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i> <p>LoE/GoR: eigenes Graduierungssystem (siehe Anlage dieser Synopse)</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Management of Metastatic, or Recurrent Cancer</p> <p>Locoregional recurrence after esophagectomy can be treated with fluoropyrimidine-based or taxane-based concurrent chemoradiation in patients who have not received prior chemoradiation. Other options include best supportive care or surgery or chemotherapy. Selected patients with anastomotic recurrences can undergo re-resection.</p> <p>When recurrence develops after chemoradiation therapy with no prior esophagectomy, the clinician should determine whether the patient is medically fit for surgery and if the recurrence is resectable. If both criteria are met, esophagectomy remains an option. When patients experience another recurrence after surgery, the cancer is assumed to be incurable and palliative therapy should be provided as described for locally advanced or metastatic cancer. Palliative therapy is recommended for medically unfit patients and those who develop an unresectable or metastatic recurrence.</p>

	<p>Best supportive care is always indicated for patients with locally advanced, metastatic, or recurrent disease. The decision to offer best supportive care alone or with chemotherapy is dependent on the patient's performance status. The Karnofsky Performance Status Scale (KPS)^{332,333} and the ECOG Performance Status Scale (ECOG PS)³³⁴ are the two commonly used scales to assess the performance status in patients with cancer.</p>
--	---

Primärstudien

Da ausreichend Literatur aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärstudien nicht durchgeführt.

Anlage

Table 1. Basic information of the trials included in the meta-analysis

Trials	No. of pts	Male n (%)	Median age (range)	Regimens (per arm)	No. of pts (per arm)	KPS/ECOG (%)
Cunningham <i>et al.</i> ¹⁰	964	785 (814)	63 (22-83)	ECX ECF EOX EOF	241 (237) ^a 249 (246) 239 (234) 235 (231)	0-1 (87.6) 0-1 (88.4) 0-1 (90.0) 0-1 (91.5)
Kang <i>et al.</i> ¹¹	316	211 (668)	56 (22-74)	XP FP	160 156	70-100 70-100
Sun <i>et al.</i> ¹²	58	41 (707)	54 (35-78)	OX OLF	28 30	0-2 0-2
Chen <i>et al.</i> ¹³	48	32 (667)	54 (35-78)	XELOX FOLFOX ₄	25 23	0-2 0-2
Qu <i>et al.</i> ¹⁴	61	32 (525)	64 (45-78)	XELOX FOLFOX ₆	30 31	80-100 80-100
Hu <i>et al.</i> ¹⁵	55	32 (582)	54.2 (28-71)	XELOX OLF	28 27	60-100 60-100
Lei <i>et al.</i> ¹⁶	60	38 (633)	62 (35-82)	XELOX OLF	32 28	60-100 60-100
Lee <i>et al.</i> ¹⁷	52	38 (731)	66 (49-73)	XELOX FOLFOX ₄	30 22	70-100 70-100
Cai <i>et al.</i> ¹⁸	85	46 (541)	58 (37-79)	XELOX OLF	41 44	60-100 60-100
Shi <i>et al.</i> ¹⁹	68	47 (691)	56 (34-77)	XELOX FOLFOX ₄	31 37	60-100 60-100
Du and Chen ²⁰	30	22 (733)	59 (32-77)	XELOX OLF	15 15 (14) ^b	60-100 60-100
Xue <i>et al.</i> ²¹	67	37 (537)	56.6 (34-78)	OX mFOLFOX ₇	32 35	60-90 60-90
Zhao <i>et al.</i> ⁹	72	45 (625)	55 (27-73)	XELOX FLOFOX ₄	36 36	0-1 0-1
Wang <i>et al.</i> ²²	54	37 (685)	59 (32-72)	XELOX FLOFOX ₄	28 26	0-2 0-2
Chen ²³	43	32 (744)	70 (62-78)	XELOX OLF	20 23	50-100 50-100
Wang ²⁴	56	42 (750)	55 (32-73)	XELOX OLF	28 28	60-100 60-100
Jia and Lee ²⁵	43	26 (605)	52 (35-72)	XELOX FLOFOX ₄	23 20	0-2 0-2
Wang <i>et al.</i> ²⁶	43	28 (651)	62 (26-72)	XELOX FLOFOX ₄	24 19	70-100 70-100

TC, tumour characteristics; Pts, patients; KPS, Karnofsky scoring performance status.

^aIn the REAL-2 study, the overall response could be evaluated only in 246 patients in the ECF group, 237 patients in the ECX group, 231 patients in the EOF group and 234 patients in the EOX group.

^bIn Du C's study, one patient in the OLF regimens could not be evaluated for efficacy because of upper gastrointestinal bleeding.

Table 2. Treatment for each group in the trials included in the meta-analysis

Trials	Arms	Regimens
Cunningham <i>et al.</i> ¹⁰	ECX	Epi 50 mg/m ² i.v. d ₁ , Cis 60 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 625 mg/m ² bid po d ₁₋₂₁ , q3w
	ECF	Epi 50 mg/m ² i.v. d ₁ , Cis 60 mg/m ² i.v. d ₁ , 5-FU 200 mg/m ² d ₁₋₂₁ , q3w
	EOX	Epi 50 mg/m ² i.v. d ₁ , Oxa 130 mg/m ² i.v. 2h d ₁ , Cap 625 mg/m ² bid po d ₁₋₂₁ , q3w
Kang <i>et al.</i> ¹¹	EOF	Epi 50 mg/m ² i.v. d ₁ , Oxa 130 mg/m ² i.v. 2h d ₁ , 5-FU 200 mg/m ² d ₁₋₂₁ q3w
	XP	Cis 80 mg/m ² i.v. d ₁ with hyperhydration, Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Sun <i>et al.</i> ¹²	FP	Cis 80 mg/m ² i.v. d ₁ with hyperhydration, 5-FU 800 mg/m ² CIV d ₁₋₅ , q3w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Chen <i>et al.</i> ¹³	OLF	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 100 mg/m ² i.v. d ₁₋₅ , 5-FU 500 mg/m ² i.v. d ₁₋₅ , q3w
	XELOX	Cap 1000 mg/m ² bid po d ₁₋₁₄ , Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , q3w
Qu <i>et al.</i> ¹⁴	FOLFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w
	XELOX	Oxa 65 mg/m ² i.v. d _{1,8} , Cap 650 mg/m ² bid d ₁₋₁₅ , q3w
Hu <i>et al.</i> ¹⁵	FOLFOX ₆	Oxa 100 mg/m ² d ₁ , LV 400 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 2400-3000 mg/m ² CIV, q3w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Lei <i>et al.</i> ¹⁶	OLF	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , 5-FU 2500 mg/m ² CIV, q3w;
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Lee <i>et al.</i> ¹⁷	OLF	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 100 mg/m ² i.v. d ₂ , 5-FU 350 mg/m ² i.v. d ₂₋₆ , q3w
	XELOX	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 825 mg/m ² bid d ₁₋₇ , q2w
Cai <i>et al.</i> ¹⁸	FOLFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w;
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Shi <i>et al.</i> ¹⁹	OLF	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v. d ₁₋₅ , 5-FU 500 mg/m ² i.v. d ₁₋₅ , q3w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Du and Chen ²⁰	FOLFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Xue <i>et al.</i> ²¹	OLF	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² 2h i.v. d ₁₋₅ , 5-FU 500 mg/m ² 6h i.v. d ₁₋₅ , q3w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Zhao <i>et al.</i> ⁹	mFOLFOX ₇	Oxa 100 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 2400 mg/m ² CIV, q3w
	XELOX	Oxa 130 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q3w
Wang <i>et al.</i> ²²	FLOFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w
	XELOX	Oxa 135 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid po d ₁₋₁₄ , q3w
Chen ²³	FLOFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w
	XELOX	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁₋₂ , Cap 625 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q4w;
Wang ²⁴	OLF	Oxa 85 mg/m ² d ₁₋₂ , LV 50 mg/m ² d ₁₋₅ , 5-FU 500 mg/m ² d ₁₋₅ , q4w
	XELOX	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid po d ₁₋₁₄ , q3w
Jia and Lee ²⁵	OLF	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v. 2h d ₁₋₅ , 5-FU 5-h 300 mg/m ² i.v. d ₁₋₅ , q3w
	XELOX	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , Cap 1000 mg/m ² bid d ₁₋₁₀ , q2w
Wang <i>et al.</i> ²⁶	FLOFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v., 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w
	XELOX	Oxa 85 mg/m ² i.v. d _{1,5} , Cap 625 mg/m ² bid d ₁₋₁₄ , q4w
	FLOFOX ₄	Oxa 85 mg/m ² i.v. d ₁ , LV 200 mg/m ² i.v. d ₁₋₂ , 5-FU 400 mg/m ² bolus and 600 mg/m ² CIV d ₁₋₂ , q2w

i.v., intravenous infusion; CIV, continuous infusion; Epi, epirubicin; Cis, cisplatin; Cap, capecitabine; 5-FU, 5-fluorouracil; Oxa, oxaliplatin; LV, leucovorin.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 24.02.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees
#2	(gastric or stomach or esophagogastric or oesophagogastric or gastroesophageal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Stomach] explode all trees
#4	(cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm*):ti,ab,kw or (granular next cell next carcinoma*):ti,ab,kw or (malignant next adenoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees
#6	#2 or #3
#7	#4 or #5
#8	#6 and #7
#9	#1 or #8
#10	(advanced or metastat* or metastas* or recurr* or progress*):ti,ab,kw
#11	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees
#13	#10 or #11 or #12
#14	#9 and #13
#15	#14 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.02.2016

#	Suchfrage
1	"stomach neoplasms"[MeSH Terms]
2	((((gastric[Title/Abstract]) OR stomach[Title/Abstract]) OR esophagogastric[Title/Abstract]) OR oesophagogastric[Title/Abstract] OR gastroesophageal[Title/Abstract] OR stomach[MeSH Terms])
3	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR granular cell carcinoma*[Title/Abstract]) OR malignant adenoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[MeSH Terms])
4	#2 AND #3
5	(#1 OR #4)
6	((((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurr*[Title/Abstract]) OR progress*[Title/Abstract] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[MeSH Terms])
7	(#5 AND #6)
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR

	Pubmed[Title/Abstract]) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
10	(#8 OR #9)
11	(#10) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/24"[PDAT])
12	#11 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.02.2016

#	Suchfrage
1	"stomach neoplasms"[MeSH Terms]
2	((((gastric[Title/Abstract] OR stomach[Title/Abstract]) OR esophagogastric[Title/Abstract] OR oesophagogastric[Title/Abstract] OR gastroesophageal[Title/Abstract] OR stomach[MeSH Terms]
3	(((((cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR granular cell carcinoma*[Title/Abstract]) OR malignant adenoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[MeSH Terms]
4	#2 AND #3
5	(#1 OR #4)
6	((((advanced[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR recurr*[Title/Abstract] OR progress*[Title/Abstract] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[MeSH Terms]
7	(#5 AND #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
9	(#8) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/23"[PDAT])

Literatur:

1. **Badiani B, Maratea D, Messori A.** Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World J Clin Oncol* 2015;6(4):73-79.
2. **Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, et al.** Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(4):e60320.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG).** Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs [online]. Registernummer 032 - 009OL. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2012. [Zugriff: 22.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tegafur, Gimeracil Oteracil vom 20. Dezember 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2216/2012-12-20_Tegafur-Gimeracil-Oteracil_ZD.pdf.
5. **Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, et al.** Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2014;9(9):e108940.
6. **Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al.** Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016;114(4):381-387.
7. **Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al.** Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24(11):2850-2854.
8. **Liu GF, Tang D, Li P, Wang S, Xu YX, Long AH, et al.** S-1-based combination therapy vs S-1 monotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):310-318.
9. **Liu H, Chen X, Sun J, Gao P, Song Y, Zhang N, et al.** The efficacy and toxicity of paclitaxel plus S-1 compared with paclitaxel plus 5-FU for advanced gastric cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(25):e164.
10. **Ma Y, Tang L, Wang HX, Xu YC, Ma Y, Zhang FC.** Capecitabine for the treatment for advanced gastric cancer: efficacy, safety and ethnicity. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(3):266-275.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Esophageal and esophagogastric junction cancers [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 22.02.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Band 3.2015). URL: <http://www.nccn.org/>.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Gastric cancer [online]. Extrahiert. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 22.02.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Band 3.2015). URL: <http://www.nccn.org/>.

13. **Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, Fuse N, et al.** Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(7):1565-1577.
14. **Petrelli F, Zaniboni A, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Sgroi G, et al.** Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e83022.
15. **Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D.** Gastric Cancers: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi57-vi63.
16. **Xu HB, Huang F, Su R, Shen FM, Lv QZ.** Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(5):589-601.
17. **Ye JX, Liu AQ, Ge LY, Zhou SZ, Liang ZG.** Effectiveness and safety profile of S-1-based chemotherapy compared with capecitabine-based chemotherapy for advanced gastric and colorectal cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2014;7(5):1271-1278.