

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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ramucirumab

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang.....	27
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
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 der Lilly Deutschland GmbH	44
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH	84

5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	93
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	98
5.5	Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie	106
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	112
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	147

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Ramucirumab (Cyramza[®]) wurde am 1. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. August 2019 hat Ramucirumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. August 2019 ,d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza ®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- Best-Supportive-Care
oder
- Cabozantinib

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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Gemäß Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Cabozantinib, Mitomycin, Sorafenib und Regorafenib zur Verfügung. Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommen.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
- Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, 27. November 2015 und 27. Juli 2017
 - Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017
 - Cabozantinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2019
- zu 4. Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A nach Progress unter einer Sorafenibtherapie entweder allein mit bestmöglicher supportiver Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität oder zusätzlich zur bestmöglichen supportiven Therapie mit Cabozantinib behandelt werden.

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 wie folgt bewertet:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden eine Teilpopulation der Studie REACH und die gesamte REACH-2 Studie in Form einer Metaanalyse eingeschlossen. Beide Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien, in denen jeweils eine Behandlung mit Ramucirumab + BSC mit einer Behandlung von Placebo + BSC verglichen wurde. Um in die Studien eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom bereits eine Therapie mit

Sorafenib erhalten haben. Laut Studienprotokollen durften nur Patienten mit ECOG-Performance Status 0 oder 1 sowie mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) in die Studien eingeschlossen werden.

Die REACH-Studie war eine negative Studie, das Ziel einer Gesamtüberlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für Ramucirumab bei Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml. Dieses Ergebnis wurde als hypothesengenerierend gewertet und war Grundlage von REACH-2. In REACH-2 wurden nur Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufgenommen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine metaanalytische Bewertung der Daten der Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie (119 Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm und 131 Patienten im Placebo + BSC-Arm) und aller Patienten aus der REACH-2-Studie vorgenommen (Randomisierung von 292 Patienten im Verhältnis 2:1; 197 Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm und 95 Patienten im Placebo + BSC-Arm).

Die Randomisierung der Patienten in der REACH-Studie erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn. In der Studie REACH-2 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach geografischer Region, nach makrovaskulärer Invasion und nach dem ECOG-PS.

Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. In der Studie REACH traten bei 29 (24,4 %) bzw. 18 (14,1 %) Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm unerwünschte Ereignisse auf, die zu einer Dosisanpassung führten. In der Studie REACH-2 war eine solche Dosisanpassung aufgrund von UEs bei 67 (34,0 %) bzw. 12 (12,6 %) Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm notwendig. In beiden Studien sollen Patienten eine unterstützende Therapie zur Linderung von Symptomen und Komplikationen im Sinne von BSC erhalten.

Sowohl in der REACH- als auch in der REACH-2-Studie erfolgte die Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten in der REACH-Studie 36,1 % bzw. 24,4 % und in der REACH-2-Studie 26,9 % bzw. 28,4 % der Patienten im Prüf- bzw. Kontrollarm eine systemische, nicht radiologische Tumorthherapie.

Für die Gesamtpopulation der Studie REACH war die finale Analyse nach 438 Todesfällen geplant und wurde im März 2015 durchgeführt. In der Studie REACH-2 war die finale Analyse nach 221 Todesfällen geplant und erfolgte mit dem Datenschnitt im März 2018.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (Hazard Ratio (HR): 0,69 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,57; 0,84]; p-Wert $<0,001$). Im Median war das Gesamtüberleben im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 3,05 Monate verlängert (8,08 vs. 5,03 Monate im Median). Dies wird als geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens bewertet. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis

früher eintrat. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.

Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert $< 0,0001$). Das PFS war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand der visuellen Analogskala (VAS) erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als *minimal important difference* (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Responderanalysen der gepoolten Auswertungen zeigen auf der Basis einer MID von 7 mm einen statistisch signifikanten, im Ausmaß jedoch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; auf Basis einer MID von 10 mm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als nicht hinreichend bewertet, um für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der erforderlichen Sicherheit einen Vorteil im Nutzen ableiten zu können.

Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Diese Auswertungen sind aber nicht verwertbar, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und stark sinkender Rücklaufquoten mit zum Teil zwischen den Therapiearmen relevanten Unterschieden.

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) sowie eine im Stellungnahmeverfahren eingereichte Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten. Obgleich zu diesen Responsekriterien keine Validierung vorliegt, wird vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Anforderung an Responsekriterien das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 nicht mit geeigneten Instrumenten erhoben.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Die Gesamtrate der UEs wird nur ergänzend dargestellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

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

Für die Nutzenbewertung liegen für die Endpunkte schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen vor.

Für die benannten Endpunkte zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bezüglich spezifischer UE zeigen die jeweiligen Ereignisraten und Kaplan-Meier-Kurven für die spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Hyperbilirubinämie“ und „Untersuchungen“, dass diese UEs im Ramucirumab + BSC-Arm seltener und später auftreten als im Placebo + BSC-Arm. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Die spezifischen UE „Periphere Ödeme“, „Kopfschmerzen“ und „Hypertonie“ treten dagegen im Ramucirumab + BSC-Arm häufiger und früher auf als im Placebo + BSC-Arm. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens zu Ramucirumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng / ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegen aus der Metaanalyse (umfasst Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und Patienten aus der REACH-2-Studie) Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Symptomatik (gemessen über den FHSI-8) ein statistisch signifikanter und als klinisch relevant bewerteter Effekt zugunsten von Ramucirumab + BSC.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus den Studien REACH und REACH-2 keine geeigneten Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ramucirumab + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo + BSC festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien REACH und REACH-2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus der Studie REACH war nur die Teilpopulation der Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml für die Nutzenbewertung relevant. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenso als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs) wird als hoch eingestuft. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung ist jedoch nicht gerechtfertigt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens zu Ramucirumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng / ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein geringer Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Ein weiterer Vorteil von Ramucirumab im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigt sich in einer Verbesserung der Symptomatik.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, so dass nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich die Therapie mit Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Gesamtschau wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, abgeleitet.

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).

Zur Berechnung der Patientenzahlen für diesen Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss von Cabozantinib vom 6. Juni 2019 zugrunde gelegt (1.280 – 4.900 Patienten). Bei diesen handelt es sich um erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt und die vorher Sorafenib erhalten haben. Es besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche einen AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufweisen. Dieser beruht auf 2 Publikationen (Ganten 2017 und Hennenfent 2017), aus welchen eine Spanne von 37,61 % bis 45,1 % resultiert.

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: 28. Oktober 2019):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbidityen, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel sowie bei der weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapie abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Cabozantinib				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ramucirumab	8 mg/kg KG	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365,0	365 x 60 mg
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2.141,07 €	1,77 €	119,00 €	2.020,30 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	440,91 €	1,77 €	23,80 €	415,34 €
+ Best-Supportive-Care ³	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib					
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	5.709,38 €	1,77 €	322,79 €	5.384,82 €
+ Best-Supportive-Care ³	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

³ Die Kosten für Best-Supportive-Care werden an dieser Stelle zusätzlich abgebildet, da Best-Supportive-Care auch eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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.

4. Verfahrensablauf

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2019 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. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 übermittelt.

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. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 21. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 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 27. März 2020 (BAnz AT 08.04.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab gemäß dem Beschluss vom 20. Oktober 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ramucirumab

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care
oder
- Cabozantinib

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

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

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

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

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

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-73) und dem Addendum (A20-03) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
REACH	119	2,7 [1,5; 2,8] 106 (89,1)	131	1,5 [1,4; 2,1] 122 (93,1)	0,70 [0,53; 0,92] 0,0106 ^c +1,2 Monate
REACH-2	197	2,83 [2,76; 4,11] 172 (87,3)	95	1,61 [1,45; 2,69] 86 (90,5)	0,45 [0,34; 0,60] <0,0001 ^c +1,2 Monate
Gesamt ^d	316	2,79 [2,73; 2,83] 278 (88,0)	226	1,54 [1,45; 2,00] 209 (92,5)	0,57 [0,47; 0,69] <0,0001 +1,3 Monate

Symptomatik					
REACH					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	119	7,13 [4,17; 21,65] 32 (26,9)	131	2,83 [1,84; 9,03] 46 (35,1)	0,57 [0,36; 0,90] 0,014
REACH-2					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	197	6,97 [4,67; 9,76] 72 (36,5)	95	3,02 [2,79; 6,93] 31 (32,6)	0,65 [0,42; 1,01] 0,056
Gesamt^d					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f					0,61 [0,45; 0,84] 0,002
Gesundheitszustand					
REACH					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	119	1,87 [1,51; 2,96] 64 (53,8)	131	1,48 [1,45; 1,68] 69 (52,7)	0,810 [0,547; 1,143] 0,2179
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	119	1,91 [1,51; 2,96] 63 (52,9)	131	1,58 [1,48; 1,84] 66 (50,4)	0,846 [0,596; 1,200] 0,3276
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
REACH-2					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,723 [0,498; 1,049] 0,0851
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,715 [0,493; 1,037] 0,0753
Gesamt					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	316	2,83 [2,33; 3,25] 160 (50,6)	226	1,64 [1,48; 1,87] 111 (49,1)	0,769 [0,596; 0,991] 0,0388

EQ-5D VAS MID \geq 10 mm	316	2,86 [2,33; 3,29] 159 (50,3)	226	1,64 [1,51; 1,94] 108 (47,8)	0,782 [0,605; 1,011] 0,0550
-------------------------------	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	-----------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben

Nebenwirkungen⁹

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
REACH	119	0,23 [0,10; 0,39] 115 (96,6)	128	0,43 [0,30; 0,49] 124 (96,9)	-
REACH-2	197	0,33 [0,20; 0,39] 191 (97,0)	95	0,46 [0,26; 0,56] 82 (86,3)	-
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
REACH	119	14,49 [5,85; n.b.] 43 (36,1)	128	6,74 [3,09; n.b.] 47 (36,7)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,75
REACH-2	197	16,39 [7,62; n. b.] 66 (33,5)	95	6,14 [3,94; 9,86] 27 (28,4)	0,81 [0,51; 1,29] 0,38
Gesamt ^d	316	14,49 [7,62; n.b.] 109 (34,5)	223	6,74 [3,94; 18,07] 74 (33,2)	0,88 [0,64; 1,20]; 0,41
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					

REACH	119	3,25 [2,00; 7,13] 65 (54,6)	128	2,33 [1,87; 3,42] 74 (57,8)	0,89 [0,64; 1,25]; 0,48
REACH-2	197	3,65 [2,60; 5,16] 116 (58,9)	95	5,06 [2,79; 6,14] 42 (44,2)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,84
Gesamt ^d	316	3,61 [2,63; 4,67] 181 (57,3)	223	3,09 [2,33; 3,91] 116 (52,0)	0,96 [0,75; 1,22]; 0,71
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
REACH	119	24,18 [14,62; 24,18] 17 (14,3)	128	n.e. [7,56; n.b.] 13 (10,2)	1,09 [0,52; 2,27]; 0,827
REACH-2	197	19,55 [13,37; n.b.] 35 (17,8)	95	n.e. 10 (10,5)	1,07 [0,51; 2,22]; 0,87
Gesamt ^d	316	19,55 [14,62; n.b.] 52 (16,5)	223	n.e. 23 (10,3)	1,08 [0,64; 1,81]; 0,78
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Ödem peripher (PT, UE)					
REACH	119	7,85 [5,52; n.b.] 42 (35,3)	128	n.e. [6,11; n.b.] 25 (19,5)	1,83 [1,11; 3,01] 0,016
REACH-2	197	16,59 [8,80; n.b.] 50 (25,4)	95	n.e. 13 (13,7)	1,58 [0,85; 2,93] 0,142
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^d	316	16,59 [8,77; n.b.] 92 (29,1)	223	n.e. 38 (17,0)	1,73 [1,17; 2,55] 0,005
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)					
REACH	119	k. A. 4 (3,3) ^h	128	k. A. 0 (0) ^h	n. b. ⁱ ; k. A.
REACH-2	197	n. e. [13,57; n. b.] 11 (5,6)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,111
Gesamt ^d	316	n. e. 15 (4,7)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,022

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. [7,95; n. b.] 25 (21,0)	128	n. e. [6,74; n. b.] 17 (13,3)	1,35 [0,72; 2,51]; 0,35
REACH-2	197	n. e. [9,26; n. b.] 49 (24,9)	95	n. e. [6,44; n. b.] 8 (8,4)	2,27 [1,06; 4,87]; 0,030
Gesamt ^d	316	n. e. [9,26; n. b.] 74 (23,4)	223	n. e. [6,74; n. b.] 25 (11,2)	1,69 [1,05; 2,70]; 0,028
Kopfschmerz (PT, UE)					
REACH	119	n. e. 25 (21,0)	128	n. e. [7,52; n. b.] 9 (7,0)	3,16 [1,48; 6,78]; 0,002
REACH-2	197	k. A. 28 (14,2)	95	k. A. 5 (5,3)	2,69 [1,03; 6,97] k. A.
Gesamt ^d	316	n. e. 53 (16,8)	223	n. e. 14 (6,3)	2,97 [1,63; 5,41]; <0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. 11 (9,2)	128	n. e. 5 (3,9)	2,12 [0,73; 6,14]; 0,156
REACH-2	197	22,47 [13,34; 22,47] 26 (13,2)	95	n. e. 4 (4,2)	2,40 [0,83; 7,00]; 0,098
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^d	316	22,47 [n. b.] 31 (11,7)	223	n. e. 9 (4,0)	2,26 [1,07; 4,79]; 0,029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	13,54 [10,15; n. b.] 17 (14,3)	128	18,07 [4,24; n. b.] 27 (21,1)	0,56 [0,30; 1,04]; 0,061
REACH-2	197	n. e. 20 (10,2)	95	9,86 [n. b.] 9 (9,5)	0,74 [0,33; 1,65]; 0,457

Gesamt ^d	316	n. e. [15,41; n. b.] 37 (11,7)	223	18,07 [9,86; n. b.] 36 (16,1)	0,62 [0,38; 1,004]; 0,0499
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 14 (11,8)	128	n. e. 3 (2,3)	4,60 [1,32; 16,09]; 0,009
REACH-2	197	n. e. 24 (12,2)	95	n. e. 5 (5,3)	1,98 [0,75; 5,23]; 0,161
Gesamt ^d	316	n. e. 38 (12,0)	223	n. e. 8 (3,6)	2,87 [1,32; 6,24]; 0,006
Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	15,87 [15,87; n. b.] 12 (9,4)	0,22 [0,06; 0,78] 0,010 n. b.
REACH-2	197	n. e. 0 (0)	95	n. e. 0 (0)	n. b.
Gesamt ^d	316	n. e. 3 (0,9)	223	15,87 [15,87; n. b.] 12 (5,4)	0,22 [0,06; 0,78]; 0,010
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)^k					
REACH	119	n. e. 16 (13,4)	128	n. e. [6,44; n. b.] 29 (22,7)	0,52 [0,28; 0,96]; 0,034
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
REACH-2	197	17,51 [11,99; n. b.] 28 (14,2)	95	n. e. 11 (11,6)	0,68 [0,32; 1,42]; 0,295
Gesamt ^d	316	n. e. [13,83; n.b.] 44 (13,9)	223	n. e. [8,25; n. b.] 40 (17,9)	0,58 [0,36; 0,92]; 0,020
Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)					
REACH	119	13,37 [5,55; n. b.] 31 (26,1)	128	16,62 [4,24; n. b.] 28 (21,9)	1,10 [0,66; 1,85]; 0,717

REACH-2	197	19,55 [11,99; n. b.] 48 (24,4)	95	9,86 [n. b.] 12 (12,6)	1,46 [0,77; 2,78]; 0,242
Gesamt ^d	316	13,83 [11,99; n. b.] 79 (25,0)	223	16,62 [9,86; n. b.] 40 (17,9)	1,24 [0,83; 1,84]; 0,296
hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,071
REACH-2	197	n. e. 3 (1,5)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,431
Gesamt ^d	316	n. e. 6 (1,9)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,053
<p>a Sofern nicht anders angegeben, HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test; für gepoolte Analyse jeweils stratifiziert nach Studie. b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung c Analyse stratifiziert nach den Randomisierungsstrata der jeweiligen Studie d IPD-Metaanalyse e Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert g Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst. h Berechnung des IQWiG i Da in mindestens 1 Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden. k Beinhaltet die PTs Aspartataminotransferase erhöht und Bilirubin im Blut erhöht.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D= European Quality of Life – 5 Dimensions; FHSl-8 = FACT Hepatobiliary Symptom Index-8; HR = Hazard Ratio; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; mm = Millimeter; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil in der Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen:		

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 500 bis 2.200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib	
Cabozantinib	65.515,31 €
+ Best-Supportive-Care ⁵	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵ Die Kosten für Best-Supportive-Care werden an dieser Stelle zusätzlich abgebildet, da Best-Supportive-Care auch eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 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 27. März 2020 (BAnz AT 08.04.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab gemäß dem Beschluss vom 20. Oktober 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ramucirumab

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care
- oder
- Cabozantinib

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

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

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

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

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



Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
REACH	119	2,7 [1,5; 2,8] 106 (89,1)	131	1,5 [1,4; 2,1] 122 (93,1)	0,70 [0,53; 0,92] 0,0106 ^c + 1,2 Monate
REACH-2	197	2,83 [2,76; 4,11] 172 (87,3)	95	1,61 [1,45; 2,69] 86 (90,5)	0,45 [0,34; 0,60] < 0,0001 ^c + 1,2 Monate
Gesamt ^d	316	2,79 [2,73; 2,83] 278 (88,0)	226	1,54 [1,45; 2,00] 209 (92,5)	0,57 [0,47; 0,69] < 0,0001 + 1,3 Monate

Symptomatik

REACH					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	119	7,13 [4,17; 21,65] 32 (26,9)	131	2,83 [1,84; 9,03] 46 (35,1)	0,57 [0,36; 0,90] 0,014
REACH-2					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f	197	6,97 [4,67; 9,76] 72 (36,5)	95	3,02 [2,79; 6,93] 31 (32,6)	0,65 [0,42; 1,01] 0,056
Gesamt^d					
FHSI-8 (Gesamtscore) MID ≥ 5 Punkte ^f					0,61 [0,45; 0,84] 0,002



Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitszustand					
REACH					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	119	1,87 [1,51; 2,96] 64 (53,8)	131	1,48 [1,45; 1,68] 69 (52,7)	0,810 [0,547; 1,143] 0,2179
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	119	1,91 [1,51; 2,96] 63 (52,9)	131	1,58 [1,48; 1,84] 66 (50,4)	0,846 [0,596; 1,200] 0,3276
REACH-2					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,723 [0,498; 1,049] 0,0851
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,715 [0,493; 1,037] 0,0753
Gesamt					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	316	2,83 [2,33; 3,25] 160 (50,6)	226	1,64 [1,48; 1,87] 111 (49,1)	0,769 [0,596; 0,991] 0,0388
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	316	2,86 [2,33; 3,29] 159 (50,3)	226	1,64 [1,51; 1,94] 108 (47,8)	0,782 [0,605; 1,011] 0,0550
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen ⁹					
Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
REACH	119	0,23 [0,10; 0,39] 115 (96,6)	128	0,43 [0,30; 0,49] 124 (96,9)	–
REACH-2	197	0,33 [0,20; 0,39] 191 (97,0)	95	0,46 [0,26; 0,56] 82 (86,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
REACH	119	14,49 [5,85; n. b.] 43 (36,1)	128	6,74 [3,09; n. b.] 47 (36,7)	0,94 [0,62; 1,42] 0,75
REACH-2	197	16,39 [7,62; n. b.] 66 (33,5)	95	6,14 [3,94; 9,86] 27 (28,4)	0,81 [0,51; 1,29] 0,38
Gesamt ^d	316	14,49 [7,62; n. b.] 109 (34,5)	223	6,74 [3,94; 18,07] 74 (33,2)	0,88 [0,64; 1,20] 0,41



Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
REACH	119	3,25 [2,00; 7,13] 65 (54,6)	128	2,33 [1,87; 3,42] 74 (57,8)	0,89 [0,64; 1,25] 0,48
REACH-2	197	3,65 [2,60; 5,16] 116 (58,9)	95	5,06 [2,79; 6,14] 42 (44,2)	1,04 [0,73; 1,49] 0,84
Gesamt ^d	316	3,61 [2,63; 4,67] 181 (57,3)	223	3,09 [2,33; 3,91] 116 (52,0)	0,96 [0,75; 1,22] 0,71
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
REACH	119	24,18 [14,62; 24,18] 17 (14,3)	128	n. e. [7,56; n. b.] 13 (10,2)	1,09 [0,52; 2,27] 0,827
REACH-2	197	19,55 [13,37; n. b.] 35 (17,8)	95	n. e. 10 (10,5)	1,07 [0,51; 2,22] 0,87
Gesamt ^d	316	19,55 [14,62; n. b.] 52 (16,5)	223	n. e. 23 (10,3)	1,08 [0,64; 1,81] 0,78
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Ödem peripher (PT, UE)					
REACH	119	7,85 [5,52; n. b.] 42 (35,3)	128	n. e. [6,11; n. b.] 25 (19,5)	1,83 [1,11; 3,01] 0,016
REACH-2	197	16,59 [8,80; n. b.] 50 (25,4)	95	n. e. 13 (13,7)	1,58 [0,85; 2,93] 0,142
Gesamt ^d	316	16,59 [8,77; n. b.] 92 (29,1)	223	n. e. 38 (17,0)	1,73 [1,17; 2,55] 0,005
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)					
REACH	119	k. A. 4 (3,3) ^h	128	k. A. 0 (0) ^h	n. b. ⁱ ; k. A.
REACH-2	197	n. e. [13,57; n. b.] 11 (5,6)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,111
Gesamt ^d	316	n. e. 15 (4,7)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,022
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. [7,95; n. b.] 25 (21,0)	128	n. e. [6,74; n. b.] 17 (13,3)	1,35 [0,72; 2,51] 0,35
REACH-2	197	n. e. [9,26; n. b.] 49 (24,9)	95	n. e. [6,44; n. b.] 8 (8,4)	2,27 [1,06; 4,87] 0,030



Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^d	316	n. e. [9,26; n. b.] 74 (23,4)	223	n. e. [6,74; n. b.] 25 (11,2)	1,69 [1,05; 2,70] 0,028
Kopfschmerz (PT, UE)					
REACH	119	n. e. 25 (21,0)	128	n. e. [7,52; n. b.] 9 (7,0)	3,16 [1,48; 6,78] 0,002
REACH-2	197	k. A. 28 (14,2)	95	k. A. 5 (5,3)	2,69 [1,03; 6,97] k. A.
Gesamt ^d	316	n. e. 53 (16,8)	223	n. e. 14 (6,3)	2,97 [1,63; 5,41] < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. 11 (9,2)	128	n. e. 5 (3,9)	2,12 [0,73; 6,14] 0,156
REACH-2	197	22,47 [13,34; 22,47] 26 (13,2)	95	n. e. 4 (4,2)	2,40 [0,83; 7,00] 0,098
Gesamt ^d	316	22,47 [n. b.] 31 (11,7)	223	n. e. 9 (4,0)	2,26 [1,07; 4,79] 0,029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	13,54 [10,15; n. b.] 17 (14,3)	128	18,07 [4,24; n. b.] 27 (21,1)	0,56 [0,30; 1,04] 0,061
REACH-2	197	n. e. 20 (10,2)	95	9,86 [n. b.] 9 (9,5)	0,74 [0,33; 1,65] 0,457
Gesamt ^d	316	n. e. [15,41; n. b.] 37 (11,7)	223	18,07 [9,86; n. b.] 36 (16,1)	0,62 [0,38; 1,004] 0,0499
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 14 (11,8)	128	n. e. 3 (2,3)	4,60 [1,32; 16,09] 0,009
REACH-2	197	n. e. 24 (12,2)	95	n. e. 5 (5,3)	1,98 [0,75; 5,23] 0,161
Gesamt ^d	316	n. e. 38 (12,0)	223	n. e. 8 (3,6)	2,87 [1,32; 6,24] 0,006
Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	15,87 [15,87; n. b.] 12 (9,4)	0,22 [0,06; 0,78] 0,010 n. b.



Endpunkt	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
REACH-2	197	n. e. 0 (0)	95	n. e. 0 (0)	n. b.
Gesamt ^d	316	n. e. 3 (0,9)	223	15,87 [15,87; n. b.] 12 (5,4)	0,22 [0,06; 0,78] 0,010
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) ^k					
REACH	119	n. e. 16 (13,4)	128	n. e. [6,44; n. b.] 29 (22,7)	0,52 [0,28; 0,96] 0,034
REACH-2	197	17,51 [11,99; n. b.] 28 (14,2)	95	n. e. 11 (11,6)	0,68 [0,32; 1,42] 0,295
Gesamt ^d	316	n. e. [13,83; n. b.] 44 (13,9)	223	n. e. [8,25; n. b.] 40 (17,9)	0,58 [0,36; 0,92] 0,020
Blutungen/Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)					
REACH	119	13,37 [5,55; n. b.] 31 (26,1)	128	16,62 [4,24; n. b.] 28 (21,9)	1,10 [0,66; 1,85] 0,717
REACH-2	197	19,55 [11,99; n. b.] 48 (24,4)	95	9,86 [n. b.] 12 (12,6)	1,46 [0,77; 2,78] 0,242
Gesamt ^d	316	13,83 [11,99; n. b.] 79 (25,0)	223	16,62 [9,86; n. b.] 40 (17,9)	1,24 [0,83; 1,84] 0,296
hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,071
REACH-2	197	n. e. 3 (1,5)	95	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,431
Gesamt ^d	316	n. e. 6 (1,9)	223	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,053

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

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

c: Analyse stratifiziert nach den Randomisierungsstrata der jeweiligen Studie.

d: IPD-Metaanalyse.

e: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

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

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

h: Berechnung des IQWiG.

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

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

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life – 5 Dimensions; FHSI-8 = FACT Hepatobiliary Symptom Index-8; HR = Hazard Ratio; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; mm = Millimeter; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil in der Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor
 n. b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 500 bis 2 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Ramucirumab	74 410,58 €
+ Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib	
Cabozantinib	65 515,31 €
+ Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,1 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ramucirumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2020 übermittelt.

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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) - Gen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-474)

Modul 1

(PDF 247.57 kB)

Modul 2

(PDF 343.33 kB)

Modul 3

(PDF 734.09 kB)

Modul 4

(PDF 12.76 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.82 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ramucirumab (Cyramza ®)

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/>

02.12.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) - Gen Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care
oder
- Cabozantinib

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: August 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.12 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

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 Ärztegesellschaften 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 **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ramucirumab - 2019-09-01-D-474*). 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 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter 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 Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/480/>

02.12.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) - Gen
Verfahren vom 01.03.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.03.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.01.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	20.12.2019
Eisai GmbH	12.12.2019
MSD Sharp & Dohme GmbH	17.12.2019
Roche Pharma AG	20.12.2019
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	23.12.2019
Prof. Wörmann; DGHO, DGVS	23.12.2019

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
Lily Deutschland GmbH						
Schneider-Fresenius, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schymura, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Killer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Hüber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Peters, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Yearley, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Köppel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Bender, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Enderlein, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Wörmann; DGHO, DGVS						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Ramucirumab/Cyramza® IQWiG-Bericht Nr. 839 (Auftrag: A19-73, Version: 1.0, Stand: 28.11.2019)
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 Anmerkungen:</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Ramucirumab (Cyramza®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bericht Nr. 839 (Auftrag: A19-73, Version: 1.0, Stand: 28.11.2019) für das am 28.08.2019 eingereichte Nutzendossier [1].</p> <p>Ramucirumab erhielt am 01.08.2019 durch die EU-Kommission auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien REACH und REACH-2 eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.</p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem HCC, bei denen eine systemische Erstlinien-Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor versagt hat, steht in Deutschland aktuell neben Best Supportive Care (BSC, bestmögliche supportive Therapie) nur der Proteinkinase-Inhibitor Cabozantinib als Behandlungsoption zur Verfügung. Ramucirumab ist der erste Wirkstoff, der in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial(s), RCT) in über einen Biomarker selektierten Patienten kollektiv positive Ergebnisse geliefert hat. Die Bedeutung von Ramucirumab als</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neue Therapieoption wird durch entsprechende Therapieempfehlungen in aktuellen Leitlinien reflektiert [2, 3]. Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Punkten/Themen Stellung bezogen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Akzeptanz der vorgelegten Ereigniszeitanalysen zum FHSI-8 und zusätzliche Auswertung auf Basis einer MID von 5 Punkten Zusätzliche Analyse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8 (FHSI-8) mit einer Minimally Important Difference (MID) von 5 (15% der Skalenspannweite)2. Verwertbarkeit der vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand Begründung für die Verwendung des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D)) in der Ableitung des Zusatznutzens3. Unerwünschte Ereignisse Einordnung der zur Ableitung des Zusatznutzens vom IQWiG herangezogenen unerwünschten Ereignisse (UE)4. Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht berücksichtigte Evidenz (Publikation) für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>5. Studiendarstellung nach CONSORT</p> <p>Darstellung des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Flowcharts für die Teilpopulation der Studie REACH mit AFP \geq 400 ng/ml</p> <p>6. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Evidenz für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>7. Patientenzahlen und Kosten</p> <p>Neu-Berechnung der Patientenzahlen und Ergänzung der dargestellten Kosten im Dossier</p> <p>Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
48	<p>1. Akzeptanz der vorgelegten Ereigniszeitanalysen zum FHSI-8 und zusätzliche Auswertung auf Basis einer MID von 5 Punkten</p> <p><i>„Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8): eingeschlossen, keine verwertbaren Daten</i></p> <p><i>(...) Die Operationalisierungen Zeit bis Verschlechterung werden in der vorliegenden Dossierbewertung nicht eingeschlossen. In der vom pU zitierten Studie [19] wurde die MID für den Gesamtscore lediglich anhand klinischer Anker (Laborwerte) ermittelt. Eine MID sollte jedoch anhand eines patientenberichteten Ankers, mit dem die Bedeutung der Änderung direkt bei der Patientin oder dem Patienten erfragt wird, ermittelt werden. Darüber hinaus bleibt unklar, wie die MID aus anker- und distributionsbasierten Ergebnissen abgeleitet wurde. Die einzelnen Items des FSHI-8 werden nicht betrachtet, da nur der Gesamtscore des FSHI-8 validiert ist.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Anlehnung an den neuen Entwurf des IQWiG Methodenpapiers (Version 6.0, [4]) wurde die Analyse des FHSI-8 mit einer zusätzlichen MID von 5 erneut durchgeführt. Laut dem aktuellen</p>	<p><i>Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) sowie eine im Stellungnahmeverfahren eingereichte Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten. Obgleich zu diesen Responsekriterien keine Validierung vorliegt, wird vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Anforderung an Responsekriterien das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.</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>Entwurf des Methodenpapiers „(...) können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % des Skalenrangs berücksichtigt werden.“</p> <p>Der FHSI-8 umfasst 8 Items, die jeweils einen Punktwert von 0-4 erhalten [5]. Für die Berechnung des FHSI-8 Gesamtscores werden die Punkte der Items addiert, somit kann der FHSI-8 Werte von 0 bis 32 annehmen [5]. 15% des Gesamtscores von 32 sind 4,8 Punkte; da der FHSI-8 jedoch nur ganzzahlige Werte annehmen kann, wurden die aktuellen Analysen mit einer MID von 5 Punkten durchgeführt (zusätzlich zu den bereits im Nutzendossier übermittelten Analysen mit MID von 2, 3 und 4 Punkten).</p> <p>Die Ergebnisse unter Verwendung einer MID von 5 Punkten bestätigen die Ergebnisse aus dem Nutzendossier.</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population; AFP_{high} entspricht AFP ≥ 400 ng/ml) ergibt ein stratifiziertes Hazard Ratio (HR) = 0,611 [0,446; 0,837]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0019). Die Zeit bis zur Verschlechterung des FHSI-8 Gesamtscores ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (7,13 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (2,89 Monate) im Median um 4,24 Monate verlängert (Abbildung 1 und Tabelle 2, beide im Anhang).</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor dem Hintergrund der robusten Ergebnisse, die die Analysen aus dem Nutzendossier bestätigen, und auf Grund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender Symptome), ist für den FHSI-8 von einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen.</p>	
49	<p>2. Verwertbarkeit der vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand</p> <p><i>„In Modul 4 A legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er post hoc eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist dabei auf Pickard 2007 [20]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [21] zu finden).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Validität der Responsekriterien bei Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm auf der VAS des EQ-5D Fragebogens wurde in</p>	<p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand der visuellen Analogskala (VAS) erhoben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als <i>minimal important difference</i> (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit</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>Nutzenbewertungen des IQWiG in vergangenen Verfahren wiederholt infrage gestellt.</p> <p>Die der Herleitung dieser MID zugrundeliegende Studie von Pickard [6] wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A18-33 begründet das IQWiG dies damit, dass die genannte Publikation keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID enthält [1, 7]. Die Bestimmung einer MID mithilfe ankerbasierter Verfahren aus Längsschnittstudien ist gemäß IQWiG jedoch zur Ableitung einer validen MID erforderlich [7].</p> <p>In Anbetracht der Tatsachen,</p> <ul style="list-style-type: none"> - dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und - dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungsverfahren akzeptiert wurde, <p>wurden Responderanalysen der VAS des EQ-5D auf Basis einer MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm vom G-BA in anderen aktuellen Bewertungsverfahren zur Beurteilung von Effekten bezüglich der Symptomatik herangezogen (siehe z.B. Bewertung zu Pembrolizumab in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)</p>	<p>keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Responderanalysen der gepoolten Auswertungen zeigen auf der Basis einer MID von 7 mm einen statistisch signifikanten, im Ausmaß jedoch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; auf Basis einer MID von 10 mm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als nicht hinreichend bewertet, um für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der erforderlichen Sicherheit einen Vorteil im Nutzen ableiten zu können.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der</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>Paclitaxel [8]). Auch in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvantinib, der wie Ramucirumab eine Zulassung im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder inoperablen HCC hat, werden die Responderanalysen auf Basis einer MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm zur Ableitung des Zusatznutzens vom G-BA herangezogen:</p> <p><i>„Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.“ [9]</i></p> <p>Unter Berücksichtigung der Publikation der Validierungsstudie von Pickard [6] und der Bewertungspraxis des G-BA erachtet die Lilly Deutschland GmbH eine MID von ≥ 7 und ≥ 10 mm, die im vorliegenden Fall in einer Responderanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert herangezogen wurde, als valides Responsekriterium.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab ein stratifiziertes HR = 0,769 (95%-KI [0,596; 0,991]). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant</p>	<p>Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Diese Auswertungen sind aber nicht verwertbar, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und stark sinkender Rücklaufquoten mit zum Teil zwischen den Therapiearmen relevanten Unterschieden.</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>zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ($p = 0,0388$). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,6 Monate) im Median um 1,2 Monate verlängert.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) zum Endpunkt Gesundheitszustand für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) unterstützt die Ergebnisse zu einer MID ≥ 7 mm und zeigt die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC in diesem Endpunkt (HR = 0,782, 95%-KI [0,605; 1,011]). Mit beobachteten stratifizierten HR zwischen 0,769 und 0,782 sind die Ergebnisse als robust anzusehen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen, der in der Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.</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)
6	<p>3. Einordnung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><i>„(...) Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und ebenfalls jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Es ist allerdings fraglich, ob diese positiven Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind, sondern stattdessen Symptome der Erkrankung abbilden. Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Beim HCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung („Orphan Disease“, ORPHA-Nummer 88673), d. h., um eine Erkrankung mit einer Prävalenz von $\leq 5/10.000$ (Prävalenz des HCC in Europa laut Orphanet Report Series 10/100.000 [10]. Die meisten Patienten mit HCC erhalten erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Diagnose; ihre Prognose ist in diesem Stadium</p>	<p><u>Aus der Gesamtbewertung</u></p> <p>...</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ramucirumab + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo + BSC festgestellt wird.</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>bereits sehr ungünstig [11]. Die Prognose der Patienten mit HCC wird aber nicht nur vom Tumorleiden, sondern auch von der häufig assoziierten Lebererkrankung (Leberzirrhose) bestimmt [11, 12]. Häufig versterben die Patienten an Leberversagen und nicht an der hepatozellulären Malignität. Patienten mit HCC und zusätzlich mit AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml wiesen in verschiedenen Behandlungssituationen konsistent eine besonders ungünstige Prognose auf [13]; AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml sind ein prognostischer Faktor für ein kürzeres Gesamtüberleben [14].</p> <p>Ramucirumab wurde in den RCT REACH und REACH-2 bei Patienten mit HCC und einem AFP ≥ 400 ng/ml gut vertragen. Auch in diesem neuen Anwendungsgebiet zeigte sich im Allgemeinen das etablierte Sicherheitsprofil von Ramucirumab als Monotherapie, das seit der ersten Zulassung des Wirkstoffs zur Behandlung von Magenkrebs im Jahr 2014 bekannt ist. In Bezug auf jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), jegliche UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-) Grad ≥ 3 und jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, entsprechen sich Ramucirumab und die zVT. In den Ereigniszeitanalysen zu diesen Endpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies ist besonders vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass es sich bei der zVT um Placebo (+ BSC) handelte.</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>Im Gegensatz zu Proteinkinasen, die eine mehr oder weniger große Anzahl von Proteinkinasen hemmen, inhibiert Ramucirumab spezifisch den Rezeptor des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) des Typs VEGFR-2. Ramucirumab weist daher eine deutliche bessere Verträglichkeit mit weniger und vor allem weniger schweren Toxizitäten auf als Proteinkinasen. Die typischen Toxizitäten unter Proteinkinasen wie Fatigue, Übelkeit, Durchfall, Hand-Fuß-Syndrom und Leberschädigung führten in den Studien häufig zur Reduzierung und/oder Verzögerung der Dosis, während in den REACH-Studien nur wenige Dosisreduktionen oder Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet wurden. Die insgesamt gute Verträglichkeit von Ramucirumab im Vergleich zur zVT zeigt sich auch in den im Dossier vorgelegten Auswertungen individueller Ereignisse auf Basis der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Classes (SOC, Systemorganklasse) und Preferred Terms (PT, bevorzugter Begriff) sowie der Analysen zu den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. In der gepoolten Safety Analysepopulation (AFP \geq 400 ng/ml; im Folgenden: Pooled AFP_{high} Safety-Population) waren die häufigsten unerwünschte Ereignisse, die im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zur zVT berichtet wurden, peripheres Ödem (29,1% vs. 17,0%) und Hypertonie (20,9% vs. 9,0%). In den entsprechenden Ereigniszeitanalysen der Pooled AFP_{high} Safety-Population auf Basis patientenindividueller Daten zu diesen Endpunkten sind statistisch signifikante Unterschiede</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>zuungunsten von Ramucirumab+BSC zu sehen. Neben den PTs Hypertonie und peripheres Ödem weisen in den Ereigniszeitanalysen zudem die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ und der PT „Kopfschmerz“ statistische Signifikanz zuungunsten von Ramucirumab+BSC im Vergleich zur zVT auf. Bei den PTs Hypertonie, Kopfschmerz und peripheres Ödem handelt es sich um bekannte UE von Ramucirumab, die sich entweder gut behandeln lassen oder die von alleine wieder abklingen. Demgegenüber verbirgt sich hinter der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse überwiegend eine Gynäkomastie, eine bekannte Symptomatik der Leberzirrhose. Wie in Tabelle 1 (Anhang) ersichtlich ist, handelt es sich bei diesen UE mit Ausnahme der Hypertonie um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende UE mit einem niedrigen CTCAE-Grad (Grad 1 oder 2).</p> <p>Tabelle 1 (Anhang) gibt einen Überblick über die unter Behandlung auftretenden UE nach maximalem CTCAE-Grad nach MedDRA SOC und PT, zu denen die Ereigniszeitanalysen der Pooled AFP^{high} Safety-Population einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufzeigten. Der Anteil der Patienten, bei denen ein spezifisches höhergradiges UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auftrat, war mit Ausnahme von Hypertonie unter Ramucirumab+BSC insgesamt niedrig.</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>Eine Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 38 Patienten (12,0%) im Ramucirumab+BSC-Arm und bei 8 Patienten im Placebo+BSC-Arm (3,6%) auf (Tabelle 1 im Anhang) [15]. Eine Hypertonie CTCAE-Grad 3 liegt nach den CTCAE Kriterien (in den REACH-Studien wurde die Version 4.0 verwendet) vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder einem diastolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus mindestens zwei Blutdruckmedikamenten oder eine Intensivierung der bestehenden Blutdrucktherapie [16]. Keines der beobachteten Ereignisse hatte einen CTCAE-Grad ≥ 4 (Tabelle 1 im Anhang). Die Therapie der Hypertonie erfolgte nach Bedarf mit üblichen Antihypertensiva, einschließlich Beta-Blocker, Calciumkanal-Antagonisten, Angiotension-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin II (Common Technical Document (CTD) Modul 2.7.4.7 Appendix to the Summary of Clinical Safety, Seite 39/40 [17]). Kein Patient im Ramucirumab+BSC-Arm brach aufgrund von hypertensiven Ereignissen die Behandlung mit der Studienmedikation ab (CTD Modul 2.7.4.7 Appendix to the Summary of Clinical Safety, Seite 117 [17]). In der Fachinformation zu Ramucirumab wurde ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen (Abschnitt 4.4: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), u. a. mit dem Vermerk, dass eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht</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>werden muss [18]. Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des VEGF bzw. den des VEGFR eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten beobachtet [18]. Das in den REACH-Studien beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+BSC-Arm war somit zu erwarten. Zusammenfassend waren die UE Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie gut therapierbar und führten nur in Einzelfällen zu einer Dosisreduktion und bei keinem Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ramucirumab+BSC.</p> <p>Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und fortgeschrittenem HCC tritt das periphere Ödem häufig auf, wie auch an der Inzidenz (als PT jeglichen Grades) von 17% der Patienten im Placebo+BSC-Arm zu erkennen ist. Trotz der höheren Inzidenz waren auch die im Ramucirumab+BSC-Arm beobachteten peripheren Ödeme (29,1%) fast ausschließlich niedriggradig. Peripheres Ödem mit CTCAE-Grad 3 trat bei 3 Patienten (0,9%) im Ramucirumab+BSC-Arm auf. Eine Dosisanpassung aufgrund von peripherem Ödem musste nur sehr vereinzelt und zu gleichen Anteilen (0,9%) in beiden Behandlungsarmen vorgenommen werden. Peripheres Ödem führte nur bei einem Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ramucirumab+BSC [15, 17].</p> <p>Die Ereignisse des PT Kopfschmerz wiesen fast ausschließlich den CTCAE-Grad 1 oder 2 auf: Kopfschmerz jeglichen Grades trat bei</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>53 Patienten (16,8%) im Ramucirumab+BSC-Arm und bei 14 Patienten im Placebo+BSC-Arm (6,3%) auf. Kopfschmerz CTCAE-Grad ≥ 3 trat lediglich bei 1 Patient (0,3%) im Ramucirumab+BSC-Arm und bei 1 Patient im Placebo+BSC-Arm (0,4%) auf (CTD Modul 2.7.4.7 Appendix to the Summary of Clinical Safety, Seite 289 [17]). Die beobachteten erhöhten Inzidenzen von Kopfschmerz im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm entsprechen allgemein dem bekannten Sicherheitsprofil von Ramucirumab als Monotherapie. Dosisanpassungen aufgrund von Kopfschmerz mussten nicht vorgenommen werden, und kein Patient brach aufgrund von Kopfschmerz die Behandlung mit Ramucirumab+BSC ab.</p> <p>Ein Ereignis jeglichen Grades in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse trat bei 15 Patienten (4,7%) im Ramucirumab+BSC-Arm und bei keinem Patienten im Placebo+BSC-Arm auf. Es handelte sich ausschließlich um Ereignisse des CTCAE-Grades 1 oder 2. Acht Ereignisse waren als CTCAE-Grad 1 und 7 Ereignisse als CTCAE-Grad 2 klassifiziert. Bei den der SOC zugrunde liegenden PTs handelte es sich um eine Sammlung unterschiedlichster klinischer Zeichen / Symptome / Krankheiten ohne ersichtlichen biochemischen oder physiologischen Zusammenhang (z.B. Brustschmerz, Genitaler Ausschlag, Beckenschmerz, Gynäkomastie, Dysmenorrhoe). Der PT Gynäkomastie stellte den größten Anteil an den beobachteten Ereignissen dar, wobei über die Hälfte der Fälle asymptomatisch</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>war. Die Gynäkomastie (Brustdrüenschwellung beim männlichen Geschlecht) ist ein typisches Symptom bei Leberzirrhose und häufig bedingt durch einen erhöhten Östrogenspiegel. Teilweise ist die Gynäkomastie auch medikamentös induziert, da bei der Therapie der Leberzirrhose-assoziierten Ödeme und Aszites typischerweise der Aldosteron-Antagonist Spironolacton eingesetzt wird. In Anbetracht der niedrigen Patientenzahlen (< 5% der Patienten der Studienpopulation) und der fehlenden biologischen Rationale in Bezug auf die PT ist von einer zufälligen Häufung an Ereignissen im Ramucirumab+BSC-Arm auszugehen.</p> <p>Keines der beobachteten Ereignisse, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+BSC im Vergleich zur zVT festgestellt wurde, hatte einen CTCAE-Grad ≥ 4 (Tabelle 1 im Anhang). Ereignisse der PTs Kopfschmerz und peripheres Ödem waren in den REACH-Studien überwiegend in den CTCAE-Graden 1 oder 2 zu beobachten. In der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse waren sämtliche Ereignisse den CTCAE-Graden 1 oder 2 zuzuordnen.</p> <p>Demgegenüber stehen mit den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, der SOC „Untersuchungen“ und dem PT Hyperbilirubinämie jene unerwünschten Ereignisse, bei denen in den Ereigniszeitanalysen auf Basis der Pooled AFP_{high} Safety-Population in den Kategorien der schwerwiegenden und schweren UE ein</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>statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab zu erkennen ist.</p> <p>Treiber in der SOC Untersuchungen sind Anstiege in den Serumspiegeln von Leberenzymen (Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht) und Bilirubin, die eine Verschlechterung der Leberfunktion reflektieren, sowie eine Verminderung der Thrombozytenzahl.</p> <p>Hyperbilirubinämie (in Abhängigkeit vom Serumspiegel verbunden mit einem Ikterus der Skleren und der Haut) ist ein Symptom der Leberzirrhose, aber auch des HCC. Ein Neuauftreten oder Verschlimmerung ist in der Regel ein Hinweis auf Krankheitsprogress.</p>	

	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ramucirumab sind als insgesamt gut zu bezeichnen. In Bezug auf jegliche SUE, jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 und jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, sind Ramucirumab+BSC und die zVT vergleichbar. Die Ereigniszeitanalysen auf Basis der Pooled AFP_{high} Safety-Population zeigten vereinzelt Unterschiede im Auftreten individueller Ereignisse auf Basis der MedDRA SOC und PT, sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ramucirumab gegenüber der zVT. Die Ereignisse, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab festgestellt wurde, traten überwiegend in einem niedrigen CTCAE-Grad auf. Aufgrund der generell guten medikamentösen Behandelbarkeit der Ereignisse stellen diese UE den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der verbesserten Symptomatik nicht infrage. In der Endpunktkategorie der unerwünschten Ereignisse ist somit kein höherer oder geringerer Nutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber der zVT ableitbar. Aufgrund des erheblichen Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, des beträchtlichen Zusatznutzens im Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamtscores des FHSI-8 (siehe hierzu Abschnitt 1.) und des geringen Zusatznutzens im Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS, siehe hierzu Abschnitt 2.) ergibt sich somit in der Gesamtschau ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber der zVT.</p>	
47	<p>4. Patientenrelevanz des Endpunkts PFS</p> <p><i>„Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung wird daher nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.</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>Das IQWiG berücksichtigt bei der Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunkts PFS nicht die in Modul 4 erwähnte Publikation von Llovet et al. (2019) zur Rolle von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben. In der genannten Publikation wurden 21 Phase 3 Studien in der Indikation fortgeschrittenes HCC analysiert. Die Analyse zeigte eine moderate Korrelation zwischen PFS und OS (Korrelationskoeffizient $r = 0,84$). Auf Basis der eingeschlossenen Studien wurde ein PFS mit $HR \leq 0,6$ als Surrogat für das OS bei HCC als valide angesehen. Aus diesem Grund wurde PFS mit einem HR unter diesem Schwellenwert als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen HCC vorgeschlagen. Im Gegensatz dazu war PFS mit $HR > 0,6$ (HR zwischen 0,6 und 0,7) trotz statistisch signifikanter Unterschiede in diesem Endpunkt nicht mit einem statistisch signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert. Deshalb wurde PFS mit einem HR in diesem Bereich (0,6 – 0,7) von den Autoren als unsicherer Surrogatendpunkt eingestuft [19].</p> <p>Die Analyse zu PFS in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab ein stratifiziertes HR = 0,572 (95%-KI [0,472; 0,694]; $p < 0,0001$). Damit liegt das HR für PFS unter dem oben genannten Schwellenwert von $HR \leq 0,6$, PFS ist also als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu betrachten. Der beobachtete Effektschätzer für PFS unterstützt den beobachteten</p>	<p>Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert $< 0,0001$). Das PFS war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.</p> <p>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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</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>Effektschätzer für das Gesamtüberleben (stratifiziertes HR = 0,694 (95%-KI [0,571; 0,842]; p < 0,0002) (Pooled AFP_{high} ITT-Population).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben hat der Endpunkt PFS Relevanz für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet und ist für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
43	<p>5. Studiendarstellung nach CONSORT</p> <p><i>„Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien REACH und REACH-2 gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Das CONSORT-Flowchart stellt der pU jedoch lediglich für die Gesamtpopulationen der Studien dar. Entsprechend der Fragestellung wären hier jedoch für die Studie REACH die Daten der relevanten Teilpopulation darzustellen. Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Anmerkung:</p> <p>Bei der REACH-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte doppelt verblindete Phase 3 Studie im Parallelgruppen-Design zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Im Unterschied zur RCT REACH-2 war die Studienteilnahme der RCT REACH nicht auf Patienten mit einem AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml beschränkt. Die Teilpopulation der Patienten mit AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml stellt in der REACH eine präspezifizierte Subgruppe dar. Im Studienbericht der REACH-Studie wird daher lediglich das Flowchart der ITT-Population berichtet. Ein entsprechendes Flowchart für die Teilpopulation der Patienten mit AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml wird mit der vorliegenden Stellungnahme nachgereicht und ist im Anhang zu finden (Abbildung 2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine.</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)
43	<p>6. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p><i>„Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein Kritikpunkt des IQWiG im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Studienpopulation der REACH-Studien auf die Patienten im deutschen Versorgungskontext bezieht sich auf die vergleichsweise selektierte Studienpopulation: Die Patienten wiesen bei Einschluss in die REACH-Studien das Child-Pugh Stadium A, einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 1 und das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium C oder B (sofern die Patienten refraktär oder nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet waren) auf.</p> <p>Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC zeichnen sich dadurch aus, dass sich die hepatozellulären Malignität meist vor dem Hintergrund einer fortschreitenden Lebergrunderkrankung (Leberzirrhose) entwickelt. Alleine aufgrund der fortschreitenden Zirrhose besteht ein steigendes Risiko der Patienten, an einem Leberversagen zu versterben. Dieses Risiko wird durch die Leberspezifische Child-Pugh Klassifikation und die BCLC Stadieneinteilung sowie den ECOG Performance Status dargestellt. Die Beschränkung auf Patienten mit einer guten Leberfunktion, d. h. mit einem Child-Pugh Status A und einem BCLC Stadium B oder C,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>stellt sicher, dass die in der Studie untersuchte HCC-Erkrankung Prognose-limitierend ist[2].</p> <p>In der europäischen Leitlinie gibt es konkrete Empfehlungen im Hinblick auf das Design von Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, einschließlich der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten [2]. Die RCT REACH und die RCT REACH-2 wurden entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien konzipiert.</p> <p>Im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinie sind die pivotalen interventionellen Studien für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC</p> <ul style="list-style-type: none"> • RESORCE (Regorafenib) [20] • CELESTIAL (Cabozantinib) [21] und • REACH und REACH-2 [13, 22] <p>in Bezug auf die Patientenpopulation (auch bezüglich der Krankheitsschwere) untereinander sehr ähnlich. In allen Studien wurden nur Patienten mit erhaltener Leberfunktion eingeschlossen.</p> <p>Die in die REACH-Studien (AFP_{high}) eingeschlossenen Patienten sind hinsichtlich der Krankheitsschwere (ECOG PS und Child-Pugh Stadium) insbesondere vergleichbar zu den in der CELESTIAL Studie eingeschlossenen Patienten; der G-BA hat zur Ableitung eines Zusatznutzens für Cabozantinib die Gesamtpopulation der CELESTIAL Studie herangezogen [23].</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>Auch die prospektiven nicht-interventionellen Studien im deutschsprachigen Raum GIDEON [24-26] und INSIGHT [27] haben vergleichbare Patienten eingeschlossen. Bei diesen nicht-interventionellen Studien, in denen HCC-Patienten mit Sorafenib behandelt wurden, lagen in Bezug auf die Krankheitsschwere folgende Anteile vor:</p> <p>In der GIDEON-Studie (Anzahl n = 3.202 Patienten mit fortgeschrittenem HCC) hatten 89% der Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1, und 7% der Patienten hatten einen ECOG PS \geq 2. 61% der Patienten befanden sich im Child-Pugh Stadium A und 21% im Child-Pugh Stadium B. Die prozentualen Anteile der Patienten in den BCLC Stadien A, B, C bzw. D waren 8%, 22%, 57% bzw. 3% [26].</p> <p>In der INSIGHT-Studie Studie (n = 788 Patienten mit fortgeschrittenem HCC) hatten 82,8% der Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1, und 17,1% der Patienten hatten einen ECOG PS \geq 2. 56,6% der Patienten befanden sich im Child-Pugh Stadium A und 23,3% der Patienten im Child-Pugh Stadium B; Patienten im Child-Pugh Stadium C stellten 3,3% der Studienpopulation. Die prozentualen Anteile der Patienten in den BCLC Stadien A, B, C bzw. D waren 12,9%, 24,8%, 50,1% bzw. 1,8% [27].</p> <p>Wie aus diesen Daten ersichtlich ist, stellen die Patienten im Child-Pugh Stadium A den größten Anteil der Patienten mit einem fortgeschritten oder inoperablen HCC dar.</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>Die Bedeutung von Ramucirumab als neue Therapieoption wird durch entsprechende Therapieempfehlungen in aktuellen Leitlinien reflektiert [2, 3, 28], die Ramucirumab neben (Regorafenib (Opt-out in Deutschland) und) Cabozantinib für die Therapie des fortgeschrittenen HCC in der Zweitlinie empfehlen. Dies gilt für die BCLC-Stadien B und C, ohne Berücksichtigung des Child-Pugh-Stadiums.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht die Lilly Deutschland GmbH die Übertragbarkeit der Ergebnisse der REACH-Studien auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an.</p>	
62, 57	<p>7. Patientenzahlen und Kosten</p> <p>Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„Für die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Diese basiert sowohl auf einer zu niedrig angesetzten Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen als auch auf einem tendenziell unterschätzten Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die nach einer Verordnung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.“</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Berechnung der Patientenzahlen für diesen Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss von Cabozantinib vom 6. Juni 2019 zugrunde gelegt (1.280 – 4.900 Patienten). Bei diesen handelt es sich um erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt und die vorher Sorafenib erhalten haben. Es besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche einen AFP-Wert ≥ 400</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><i>„Die vom pU verwendete Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit AFP \geq 400 ng/ml ist mit Unsicherheit behaftet, da diese nicht auf den vorherigen Rechenschritt übertragbar ist.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Lilly stimmt zu, dass die verwendete Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen tendenziell unterschätzt sein könnte, da gemäß Angaben des RKI von einem Anstieg der Neuerkrankungsraten ausgegangen werden kann [29]. Da prognostizierte Inzidenz- und Prävalenzraten im Allgemeinen jedoch immer mit Unsicherheiten behaftet sind, wurden im Dossier die zuletzt verfügbaren validierten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation verwendet. Ebenso wurde der in einer GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Anteil von Patienten, die nach einer Verordnung von Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen [30], trotz einer möglichen Unterschätzung aufgrund des damaligen Fehlens weiterer Therapieoptionen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im Dossier herangezogen, da keine andere Evidenz diesbezüglich identifiziert werden konnte und der von Clouth et al. (2018) ermittelte Anteilswert somit die beste Annäherung dargestellt hat.</p>	<p>ng/ml aufweisen. Dieser beruht auf 2 Publikationen (Ganten 2017 und Hennenfent 2017), aus welchen eine Spanne von 37,61 % bis 45,1 % resultiert.</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>Um auf die geäußerte Kritik des IQWiG einzugehen, wird als alternative Herangehensweise zur Herleitung der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Cabozantinib vom 06.06.2019 zurückgegriffen [23]. Die hier beschlossene Anzahl von 1.280 bis 4.900 erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom, die vorher Sorafenib erhalten haben, wird als neue Ausgangsbasis verwendet.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Cabozantinib unterscheidet sich vom Anwendungsgebiet von Ramucirumab lediglich hinsichtlich des Biomarkers AFP. Im Gegensatz zum Anwendungsgebiet von Ramucirumab gibt es bei Cabozantinib keine Einschränkung auf Patienten mit einem erhöhten AFP-Serumspiegel. In einem nächsten Schritt wird zur Herleitung der Patienten in der GKV-Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Ramucirumab in der Indikation HCC in Frage kommen, der im Nutzendossier bereits erwähnte Anteil von 45,1% [31] für Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml herangezogen. Lilly stimmt zu, dass die im Dossier verwendete Spanne von 32,2% bis 45,1% [27, 31] nur mit einer gewissen Unsicherheit auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar ist, da der AFP-Wert bei den Studienpopulationen in den zwei verwendeten Quellen in einem früheren Stadium der Erkrankung ermittelt wurde. Da der Anteil der Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml in der randomisierten Phase 3 Studie REACH, die die betreffende Patientenpopulation nach einer Sorafenib-Therapie abbildet, jedoch</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)
58	<p>ebenfalls ca. 45% (44,6%) [32] betrug, wird die im Nutzendossier verwendete obere Spanne von 45,1% [31] weiterhin als angemessen erachtet und zur alternativen Herleitung der Patientenzahlen verwendet. Damit ergeben sich – abweichend von den im eingereichten Nutzendossier dargestellten Patientenzahlen - 577 bis 2.210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation auf 577 bis 2.210.</p> <p>Jahrestherapiekosten Cabozantinib <i>„Der pU macht lediglich Angaben zu Ramucirumab und BSC. Für Cabozantinib werden vom pU keine Kosten berechnet.“</i></p> <p>Anmerkung: Cabozantinib wurde erst nach Einreichung des Dossiers zusätzlich zu BSC als zVT aufgenommen, weswegen eine Herleitung seiner Jahrestherapiekosten im Dossier nicht dargestellt wurde. Die nachfolgende Jahrestherapiekostenberechnung für Cabozantinib basiert auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2019) sowie</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>den Angaben aus der Fachinformation [33]. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, sodass sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben (kontinuierliche Gabe, 1 x täglich). Bei einem Apothekenabgabepreis von 5.709,32 €, einem Rabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB V) von 1,77 € und einem Rabatt nach § 130a SGB V von 322,79 € ergeben sich Kosten pro Packung (30 Filmtabletten) von 5.384,76 €. Hieraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für Cabozantinib von 65.514,58 € pro Patient $((5.384,76 \text{ €}/30) \cdot 365)$.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme der Jahrestherapiekosten von Cabozantinib.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%iges Konfidenzintervall
AFP	Alpha-Fetoprotein (Alpha-1-Fetoprotein)
AFP _{high}	AFP ≥ 400 ng/ml
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche supportive Therapie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimally Important Difference

Abkürzung	Bedeutung
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl der Patienten
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
r	Korrelationskoeffizient
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REACH	14T-IE-JVBF
REACH-2	14T-IE-JVDE
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGF-Rezeptor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Referenzliste

1. IQWiG, *IQWiG-Berichte – Nr. 839 - Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom). Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 839.* 2019.
2. EASL, *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
3. NCCN *Hepatobiliary cancers (Version 3.2019 - August 1, 2019).* 2019.
4. IQWiG, *Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019.* 2019.
5. Yount, S., et al., *Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: the FACT Hepatobiliary Symptom Index.* J Pain Symptom Manage, 2002. **24**(1): p. 32-44.
6. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health Qual Life Outcomes, 2007. **5**: p. 70.
7. IQWiG, *IQWiG-Berichte – Nr. 660 - Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2018.
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 Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel).* 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom) vom 22. März 2019.* 2019.
10. Orphanet Report Series, *Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Januar 2018 - Nummer 1.* 2018.
11. Kudo, M., *Molecular Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Now?* Liver Cancer, 2015. **4**(3): p. I-vii.
12. Brizzi, M.P., et al., *Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs?* Expert Rev Anticancer Ther, 2016. **16**(10): p. 1053-62.
13. Zhu, A.X., et al., *Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(7): p. 859-70.
14. Bruix, J., et al., *Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies.* Journal of Hepatology, 2017. **67**(5): p. 999-1008.
15. Eli Lilly and Company, *2.7.4. Summary of Clinical Safety - CYRAMZA (Ramucirumab) - Hepatocellular Carcinoma.* 2018.

16. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - National Institutes of Health - National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010))*. 2009.
17. Eli Lilly and Company, *2.7.4.7 Appendix to the Summary of Clinical Safety - CYRAMZA® (Ramucirumab) - Hepatocellular Carcinoma*. 2018.
18. Eli Lilly Nederland B.V. *Fachinformation Cyramza (Stand September 2019)*. 2019.
19. Llovet, J.M., R. Montal, and A. Villanueva, *Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival*. *J Hepatol*, 2019.
20. Bruix, J., et al., *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10064): p. 56-66.
21. Abou-Alfa, G.K., et al., *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(1): p. 54-63.
22. Zhu, A.X., et al., *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2019.
23. 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)*. 2019.
24. Kudo, M., et al., *Regional differences in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma: GIDEON observational study*. *Liver International*, 2016. **36**(8): p. 1196-1205.
25. Lencioni, R., et al., *First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study*. *International Journal of Clinical Practice*, 2012. **66**(7): p. 675-683.
26. Marrero, J.A., et al., *Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study*. *J Hepatol*, 2016. **65**(6): p. 1140-1147.
27. Ganten, T.M., et al., *Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma—Results of the Observational INSIGHT Study*. *Clinical Cancer Research*, 2017. **23**(19): p. 5720-5728.
28. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv238-iv255.
29. Robert Koch Institut (RKI) *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017.
30. Clouth, J., et al., *Hepatocellular carcinoma after prior sorafenib treatment: incidence, healthcare utilisation and costs from German statutory health insurance claims data*. *Health Econ Rev*, 2018. **8**(1): p. 18.

31. Hennenfent, K.L., et al., *Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): A real-world retrospective study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(15_suppl): p. e15658-e15658.
32. ImClone LLC, *JVBF Full Clinical Study Report Alpha Fetoprotein Analyses Addendum. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib*. 2015.
33. Ipsen Pharma, *Fachinformation CABOMETYX (TM) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018)*. 2018.

Anhang

Tabelle 1: Häufigkeiten und Schweregrade schwerwiegender/ schwerer UE und nicht schwerwiegender/ schwerer UE mit statistisch signifikantem Unterschied zuungunsten und zugunsten von Ramucirumab (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

	UE mit statistisch signifikantem Unterschied zugunsten von Ramucirumab gegenüber der zVT						UE mit statistisch signifikantem Unterschied zuungunsten von Ramucirumab gegenüber der zVT							
Endpunkt-kategorie	Schwerwiegend						Schwerwiegend		Nicht schwerwiegend					
Unerwünschtes Ereignis	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere ^a UE)		Hyperbilirubinämie (PT, schwere ^a UE)		Untersuchungen (SOC, schwere ^a UE)		Hypertonie (PT, schwere ^a UE)		Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)		Peripheres Ödem (PT, UE)		Kopfschmerz (PT, UE)	
Therapiearm	RAM	PLA	RAM	PLA	RAM	PLA	RAM	PLA	RAM	PLA	RAM	PLA	RAM	PLA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CTCAE-Grad 1	79 (25,0)	52 (23,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	29 (9,2)	14 (6,3)	3 (0,9)	1 (0,4)	8 (2,5)	0 (0,0)	53 (16,8)	27 (12,1)	44 (13,9)	11 (4,9)
CTCAE-Grad 2	100 (31,6)	58 (26,0)	2 (0,6)	2 (0,9)	49 (15,5)	12 (5,4)	25 (7,9)	11 (4,9)	7 (2,2)	0 (0,0)	36 (11,4)	11 (4,9)	8 (2,5)	2 (0,9)
CTCAE-Grad 3	36 (11,4)	36 (16,1)	2 (0,6)	9 (4,0)	38 (12,0)	37 (16,6)	38 (12,0)	8 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (1,3)	5 (1,6)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 3/4/5	37 (11,7)	36 (16,1)	3 (0,9)	12 (5,4)	44 (13,9)	40 (17,9)	38 (12,0)	8 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)
Jeglichen Grades	216 (68,4)	146 (65,5)	7 (2,2)	14 (6,3)	122 (38,6)	66 (29,6)	66 (20,9)	20 (9,0)	15 (4,7)	0 (0,0)	92 (29,1)	38 (17,0)	53 (16,8)	14 (6,3)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl; PLA: Placebo+BSC; PT: Preferred Term; RAM: Ramucirumab+BSC; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis. Anmerkungen: ^aCTCAE-Grad ≥ 3.

Tabelle 2: Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC
	Patienten mit Ereignis n / N %	Median ^a (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n / N %	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
<i>FHSI-8 – Gesamtscore (MID 2 Punkte)</i>					
Gesamtscore	180 / 316 57,0	2,07 [1,61;2,89]	118 / 226 52,2	1,61 [1,48;1,84]	0,836 [0,657; 1,065] 0,1454
<i>FHSI-8 – Gesamtscore (MID 3 Punkte)</i>					
Gesamtscore	154 / 316 48,7	3,25 [2,79; 4,21]	104 / 226 46	1,91 [1,61; 2,79]	0,725 [0,559; 0,941] 0,0152
<i>FHSI-8 – Gesamtscore (MID 4 Punkte)</i>					
Gesamtscore	122 / 316 38,6	4,67 [4,17;6,97]	90 / 226 39,8	2,79 [1,87;2,89]	0,632 [0,474; 0,843] 0,0017
<i>FHSI-8 – Gesamtscore (MID 5 Punkte)^c</i>					
Gesamtscore	104 / 316 32,9	7,13 [4,99;9,76]	77 / 226 34,1	2,89 [2,79; 5,68]	0,611 [0,446; 0,837] 0,0019
<p>Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.</p> <p>Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID). ^a: Berechnet nach Kaplan-Meier; ^b: Das Hazard Ratio (Ramucirumab vs. Placebo) und 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells mit Behandlung als Kovariable geschätzt; stratifizierte Analyse. ^c Neue Berechnung in Anlehnung an den aktuellen Entwurf des IQWiG Methodenpapiers (Version 6.0).</p>					

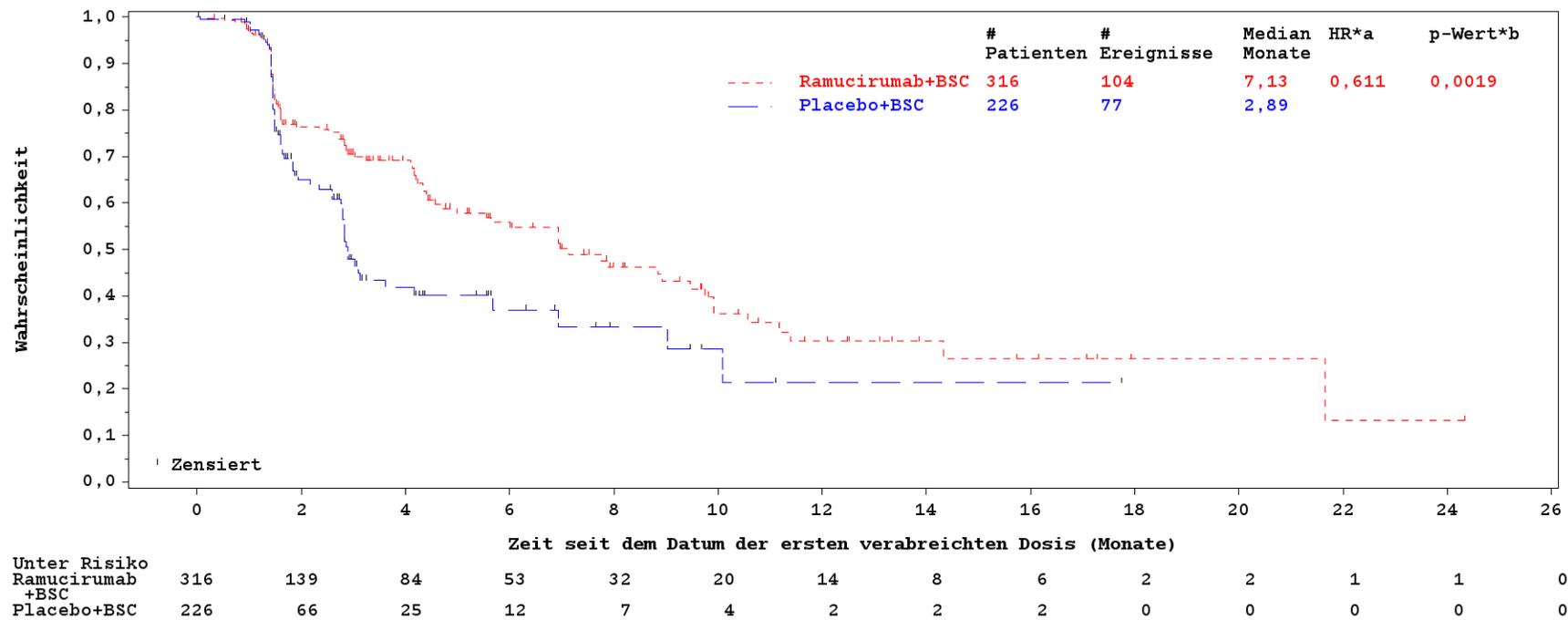
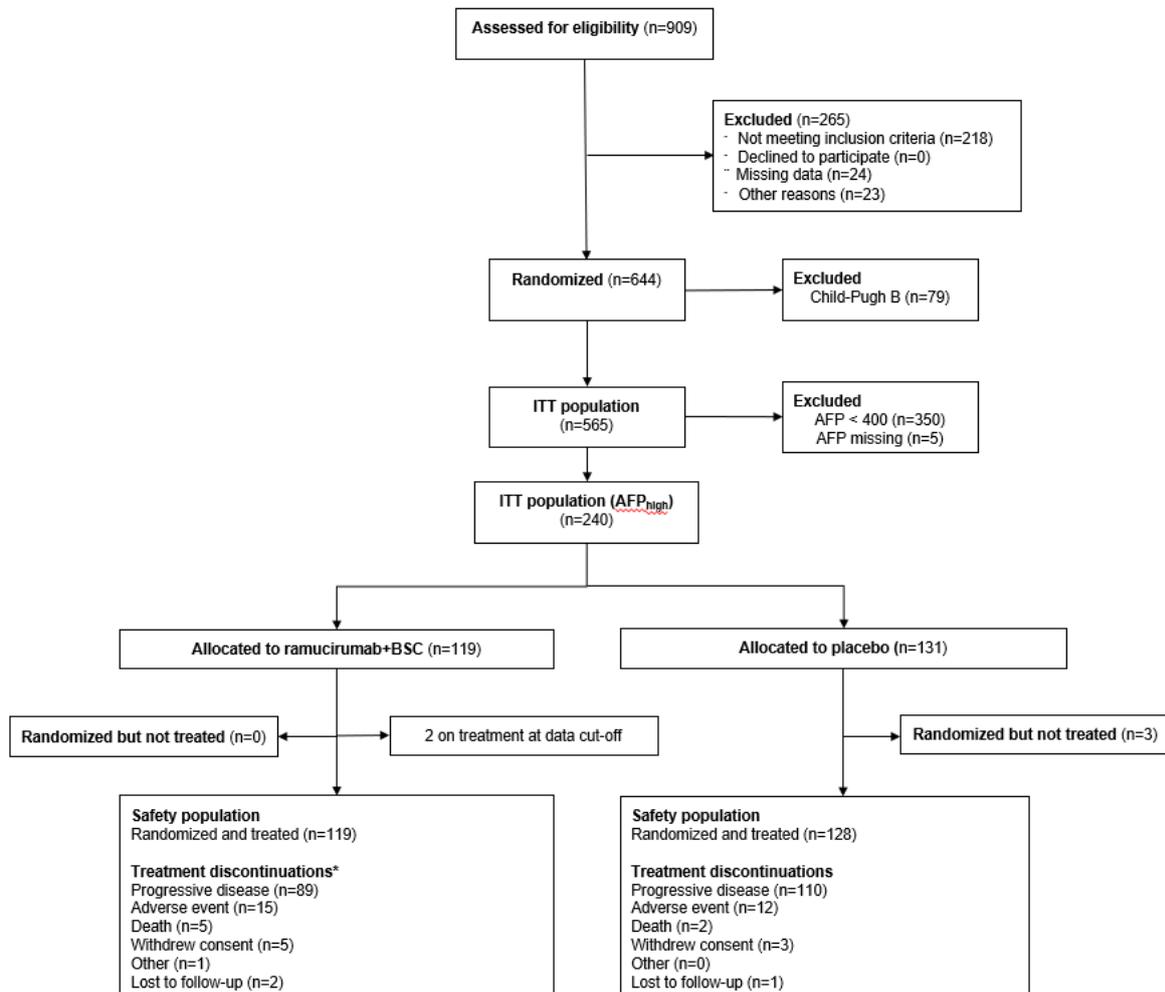


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. ^a HR stratifiziert nach Studie; ^b p-Wert (zweiseitiger Log-Rank-Test) stratifiziert nach Studie

Abbildung 2: CONSORT Flowchart für die Teilpopulation der Studie REACH mit AFP \geq 400 ng/ml



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: Alpha-Fetoprotein \geq 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ITT: Intention To Treat, n: Anzahl der Patienten.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	12.12.2019
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®) Verfahrensnummer 2019-09-01-D-474
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation sind Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Stadium B oder C nicht vom Anwendungsgebiet von Ramucirumab ausgeschlossen, auch wenn eine vorsichtige Anwendung empfohlen wird. (Lilly 2019) Abweichend davon wurden in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien REACH und REACH-2 nur Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion, entsprechend Child-Pugh-Stadium A, eingeschlossen. Laut Tabelle 9 auf S. 16 des IQWiG-Bericht Nr. 839 hatten lediglich 6 (von 250) Patienten ein Child-Pugh-Stadium B in der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation der REACH-Studie. In der REACH-2-Studie wurde gar kein Patient mit Child-Pugh-Stadium B behandelt (IQWiG 2019b).</p> <p>Zu der vorliegenden Diskrepanz zwischen Zulassungstext und Studiencharakteristika äußert sich das IQWiG auf S. 14 seines Berichts kritisch: „Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium B oder C [...] übertragen werden können“. (IQWiG 2019b) Auf eine Aufteilung der Fragestellung wird im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch verzichtet. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren von Cabozantinib (Cabometyx™) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben. (G-BA 2019a)</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvatinib (Anwendungsgebiet HCC), bei dem in Hinblick auf das Anwendungsgebiet und den Child-Pugh-Status der Patienten in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie REFLECT vergleichbare Bedingungen wie für die Bewertungen von Ramucirumab und Cabozantinib vorliegen, hat der G-BA jedoch eine Differenzierung nach dem Child-Pugh-Stadium vorgenommen. (G-BA 2019b) Diese Differenzierung erfolgte, obwohl Eisai in der Stellungnahme vom 23. Januar 2019 und der</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mündlichen Anhörung am 11. Februar 2019 zu Lenvatinib ausführlich und nachvollziehbar begründet hat, warum die REFLECT-Studie zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für all jene Patienten herangezogen werden sollte, die weiterhin für einen systemischen Therapieansatz in Frage kommen, <u>unabhängig</u> vom Child-Pugh-Score des einzelnen Patienten. (Eisai 2019; G-BA 2019c)</p> <p>Es ist für Eisai nicht nachvollziehbar, wieso der G-BA beim Verfahren zu Lenvatinib – trotz sehr ähnlicher Bedingungen – ein anderes Vorgehen gewählt hat als bei den Verfahren zu Ramucirumab und Cabozantinib. Insbesondere im Vergleich zum Ramucirumab Verfahren wird diese Diskrepanz deutlich, da hier der G-BA – wie auch beim Verfahren zu Lenvatinib – als ZVT zum einen eine aktive systemische Behandlung und zum anderen BSC gewählt hat. Im Unterschied zum Lenvatinib Verfahren hat der G-BA aber keine Zuordnung der ZVT abhängig von der Leberfunktion vorgenommen (d.h. Cabozantinib als ZVT für Child-Pugh-A Patienten und BSC als ZVT für Child-Pugh-B Patienten). Vor diesem Hintergrund bittet Eisai den G-BA um ein konsistentes Vorgehen bei der Festlegung der Fragestellungen für die frühe Nutzenbewertung.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Als ZVT für Ramucirumab hat der G-BA im vorliegenden Verfahren BSC und Cabozantinib festgelegt. Da Cabozantinib erst 2018 für die Behandlung des HCC zugelassen wurde, konnte der Hersteller keinen direkten Vergleich von Ramucirumab gegenüber Cabozantinib vorlegen. Zudem wurde Cabozantinib erst mit Einreichung des Nutzendossiers vom G-BA als weitere ZVT neben BSC ergänzt.</p> <p>Wie aus dem EPAR für Ramucirumab hervorgeht, handelt es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studien REACH und REACH-2 um</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweiarmige Phase-III-Studien, in welchen Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. (EMA 2019) Da in beiden Behandlungsarmen der REACH und REACH-2 Studien BSC angewendet wurde, wurde in den Studien somit die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab mit der von Placebo verglichen.</p> <p>Die IQWiG-seitige Anerkennung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet Eisai als sehr positiv. Eisai ist zuversichtlich, dass eine derartige Operationalisierung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie zukünftig auch bei der Bewertung von Wirkstoffen in anderen Anwendungsgebieten sowie für andere patientenrelevante Endpunkte als das beispielsweise im vorliegenden Fall zusatznutzenbegründende Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des bestehenden therapeutischen Bedarfs sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA akzeptiert und anerkannt wird. Tatsächlich ist jedoch auch festzustellen, dass im konkreten Fall mit der REACH und der REACH-2 Studie nach bisher üblicher Bewertungspraxis kein Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, sondern eben gegenüber Placebo erbracht wäre. Dies beschreibt das IQWiG auch so in der Gesundheitsinformation zu „Ramucirumab (Cyramza) bei fortgeschrittenem Leberzellkrebs“, abweichend von der Darstellung im Bericht zur Nutzenbewertung. (IQWiG 2019a)</p> <p><u>PFS als patientenrelevanter Endpunkt:</u></p> <p>Im Bericht Nr. 839 des IQWiG zu Ramucirumab wird seitens des Instituts ausgeführt, dass das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter Endpunkt sei. Auf Seite 47 des Berichts argumentiert das IQWiG, dass eine</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung der Progression auf Grundlage bildgebender Verfahren, wie der Hersteller sie vornimmt, ungeeignet sei und PFS in der vorgelegten Operationalisierung daher nicht in der Nutzenbewertung herangezogen wird. (IQWiG 2019b)</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt es zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) oder der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress kann für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein.</p> <p>Des Weiteren hat der Hersteller im Dossier die Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) als supportive Ergebnisse</p>	<p>Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP \geq 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert < 0,0001). Das PFS war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.</p> <p>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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dargestellt. Wie auch das PFS wird die ORR vom IQWiG im Bericht Nr. 839 als nicht patientenrelevant erachtet. Im Gegensatz dazu erachtet Eisai den Endpunkt ORR als valide supportive Analyse zur Bestätigung des Zusatznutzens im PFS.</p> <p>Die klinische Relevanz der ORR beim HCC wird durch aktuelle Analysen von Phase-III-Studien, die zeigen konnten, dass Ansprechen ein Prädiktor für das Gesamtüberleben ist, verdeutlicht: In einer Analyse der Lenvatinib REFLECT-Studie, berichteten Kudo et al. ein medianes OS von 22,4 Monaten bei Patienten mit Ansprechen vs. 11,4 Monate bei Patienten ohne Ansprechen (Kudo 2019). Sensitivitätsanalysen nach Responderstatus zu den Zeitpunkten 2, 4 und 6 Monate ergaben ein jeweiliges Hazard Ratio (HR) von 0,75 (95%-KI [0,57; 0,95]), 0,72 (95%-KI [0,56; 0,92]) und 0,73 (95%-KI [0,57; 0,93]). Der Effekt des Ansprechens wurde mittels zeitabhängiger Kovariat-Analyse untersucht. Sie zeigte in der multivariaten Betrachtung einen signifikanten Effekt des Ansprechens (ja vs. nein) auf das Gesamtüberleben mit einem HR von 0,61 (95%-KI [0,49; 0,76]), und identifizierten das Ansprechen somit als unabhängigen Prädiktor für das OS.</p> <p>Unabhängig von Kudo et al. und bereits im Jahr 2017 zeigten Lencioni et al. anhand von Analysen der Daten aus der BRISK-PS-Studie, welche die Behandlungen mit Brivanib vs. Placebo in der Zweitlinie gegenüberstellte, dass das Ansprechen einen Prädiktor für das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen HCC darstellt. (Lencioni 2017) Eisai sieht die ORR deshalb als wichtige ergänzende Analyse zum PFS und als Stärkung der Vorteile im patientenrelevanten Endpunkt PFS.</p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom Ergebnisse zum PFS und zur ORR als patientenrelevant anerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai 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)
	<u>Anmerkung:</u> <u>Stellungnahme:</u>	

Literaturverzeichnis

1. Eisai 2019. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet, hepatozelluläres Karzinom): Vorgangsnummer 2018-10-01-D-379, IQWiG Bericht Nr. 694.
2. Eisai Europe Ltd 2019. Fachinformation Lenvima® 4/10 mg Hartkapseln. Stand Oktober 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 05.12.2019.
3. European Medicines Agency (EMA) 2019. CHMP extension of indication variation assessment report. Cyramza. Procedure No. EMEA/H/C/002829/II/0027. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3802/2019-06-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-418_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3715/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lenvatinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-395/2019-02-11_Wortprotokoll_Lenvatinib-D-379.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019a. Gesundheitsinformation. Ramucirumab (Cyramza) bei fortgeschrittenem Leberzellkrebs. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/ramucirumab-cyramza-bei-fortgeschrittenem.3457.de.html>. Aufgerufen am: 05.12.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019b. IQWiG-Berichte – Nr. 839. Ramucirumab (Hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3253/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ramucirumab_D-474.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
9. Kudo, M., Finn, R., Qin, S. et al. 2019. *Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepacellular carcinoma in a Phase 3 study of lenvatinib (REFLECT). Poster presented at ASCO GI January 2019.* Data on File.
10. Lencioni, R., Montal, R., Torres, F. et al. 2017. *Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC.* Journal of Hepatology. 66 (6), S. 1166–72.
11. Lilly Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml. Stand September 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 05.12.2019.

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	17.12.2019
Stellungnahme zu	Ramucirumab/ Cyramza®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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.59, Zeile 9ff	<p>Anmerkung: Die Ereigniszeitanalysen des FHSI-8 (FACT Hepatobiliary Symptom Index-8) und EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions) VAS (visuellen Analogskala) werden durch das IQWiG aufgrund fehlender Validität der Responsekriterien nicht herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ereigniszeitanalysen des FHSI-8 und EQ-5D mit den jeweiligen validierten Responsekriterien in Analogie zu vergangenen Verfahren nach §35a SGB V.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Ramucirumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für die patientenrelevanten Endpunkte FHSI-8 und EQ-5D VAS der Symptomatik Auswertungen operationalisiert als Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik einer definierten MID vor (für den FHSI-8 Gesamtscore eine MID von 3 Punkten, für die EQ-5D VAS 7 bzw. 10 Punkte) [1]. Diese Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nach Auffassung des</p>	<p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand der visuellen Analogskala (VAS) erhoben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als <i>minimal important difference</i> (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine</p>

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>IQWiG die Validität der Responsekriterien nicht gezeigt werden [2].</p> <p>Der FHSI-8 Fragebogens ist aus dem FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary) Fragebogen abgeleitet und besteht aus 8 Einzelfragen, darunter Übelkeit, Schmerzen und Fatigue aus denen ein Gesamtscore gebildet wird. Je höher dieser Score, desto besser ist der Gesundheitszustand der Patienten. Es handelt sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik von Patienten in der Indikation HCC, wobei eine MID von 2-3 Punkten als klinisch relevant anzusehen ist [3, 4].</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [5, 6], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [7].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p>	<p>Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Responderanalysen der gepoolten Auswertungen zeigen auf der Basis einer MID von 7 mm einen statistisch signifikanten, im Ausmaß jedoch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; auf Basis einer MID von 10 mm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als nicht hinreichend bewertet, um für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der erforderlichen Sicherheit einen Vorteil im Nutzen ableiten zu können.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Diese Auswertungen sind aber nicht verwertbar, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und stark sinkender Rücklaufquoten mit zum Teil zwischen den Therapiearmen relevanten Unterschieden.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)</i></p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [8]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und Auswertungen wie sie in diesem Fall vorliegen standardmäßig berücksichtigt [9-12].</p> <p>Die durch Pickard et al. [8] identifizierten MIDs stellen die heute beste verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) sowie eine im Stellungnahmeverfahren eingereichte Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten. Obgleich zu diesen Responsekriterien keine Validierung vorliegt, wird vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Anforderung an Responsekriterien das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.</p>

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Ramucirumab Modul 4. Stand 28.08.2019. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3252/2019-08-28_Modul4A_Ramucirumab.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A19-73. Stand 28.11.2019. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3253/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ramucirumab_D-474.pdf
3. Yount, S., Cella, D., Webster, K., Heffernan, N., Chang, C. H., Odom, L., & Van Gool, R. : Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: the FACT Hepatobiliary Symptom Index. Journal of pain and symptom management, 2002. 24(1):p. 32-44.
4. Steel, J. L., Eton, D. T., Cella, D., Olek, M. C., & Carr, B. I.: Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. Annals of Oncology, 2004. 17(2): p. 304-312.
5. Rabin, R. and F. de Charro. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med, 2001. 33(5): p. 337-43.
6. de Boer, A.G., et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2004(13): p. 311-320.
7. Pickard, A.S., et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics, 2007. 25(5): p. 365-84.
8. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes, 2007. 5: p. 70.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). Stand 02.08.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). Stand 17.11.2017. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). Stand 05.04.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom). Stand 15.12.2016 Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.Dezember.2019
Stellungnahme zu	Ramucirumab/Cyramza®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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>Anmerkung:</p> <p>Unter der Behandlung mit Ramucirumab + Best Supportive Care (BSC) besteht ein jeweils statistisch signifikant verringertes Risiko Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hyperbilirubinämie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Untersuchungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (1). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinterfragt, ob diese positiven Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind, sondern stattdessen Symptome der Erkrankung abbilden (2). Laut dem IQWiG-Methodenpapier ist eine Verringerung von Nebenwirkungen ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität (3).</p>	<p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Bezüglich spezifischer UE zeigen die jeweiligen Ereignisraten und Kaplan-Meier-Kurven für die spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Hyperbilirubinämie“ und „Untersuchungen“, dass diese UEs im Ramucirumab + BSC-Arm seltener und später auftreten als im Placebo + BSC-Arm. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Die spezifischen UE „Periphere Ödeme“, „Kopfschmerzen“ und „Hypertonie“ treten dagegen im Ramucirumab + BSC-Arm häufiger und früher auf als im Placebo + BSC-Arm. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche

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 formelle Zuordnung dieser Effekte in eine der beiden Kategorien hat aber keinen Einfluss auf die Patientenrelevanz. Den positiven Effekten von Ramucirumab + BSC müsste also unabhängig von der Einteilung in eine Endpunktkategorie (hier: Nebenwirkungen oder Morbidität) Rechnung getragen werden. In der Beschreibung der Saldierung der positiven und negativen Effekte kommt dies nicht zum Ausdruck.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC sollten in der angegebenen Endpunktkategorie oder der Endpunktkategorie Morbidität in die Bewertung des Zusatznutzens miteinfließen.</p>	

Stellungnehmer: Roche

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>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG folgt der Einschätzung des pU nicht, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) patientenrelevant ist. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression in den Studien REACH und REACH-2 ausschließlich über bildgebende Verfahren und nicht auf einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik erfolgte (1). Der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung werde daher nicht in der Nutzenbewertung herangezogen (2). In den Studien REACH und REACH-2 ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Die Beurteilung des PFS erfolgt mittels bildgebender Methoden auf Basis</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP \geq 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert < 0,0001). Das PFS war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.</p> <p>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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender</p>

Stellungnehmer: Roche

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>der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien Version 1.1 (4).</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht. Die systematische Beurteilung des Ansprechens ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischem Alltag. Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5). Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten unter anderem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. So kann eine Progression zu einem Therapiewechsel führen, der sich auf die Lebensqualität auswirkt. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für den Patienten dar. Weiterhin deutet sich im fortgeschrittenen HCC eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie</p>	<p>Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Roche

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>Überleben als wertvoller Indikator dienen (6). Nach Auffassung von Roche ist eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher PFS als Morbiditätsparameter zu diskutieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®): Modul 4 A - Hepatozelluläres Karzinom; 28.08.2019; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3252/2019-08-28_Modul4A_Ramucirumab.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-73 Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 28.11.2019; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3253/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ramucirumab_D-474.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; 10.07.2017; URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228–47.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22.09.2017; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
6. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. J Hepatol 2019; 70(6):1262–77.

5.5 Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie

Datum	23.12.2019
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 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zum neuen Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ramucirumab im neuen Anwendungsgebiet ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Best-Supportive-Care oder Cabozantinib festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben sowie Vor- und Nachteile bei Nebenwirkungen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ergebnisse zum Gesundheitszustand EQ-5D VAS und zur Symptomatik (FHSI-8) sind zu berücksichtigen / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel</p> <p>Für die Darstellung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS legt der Hersteller Responder-Analysen (für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung) vor, die eine</p>	<p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand der visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als <i>minimal important difference</i> (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Responseschwelle (MID) von 7 bzw. 10 mm (als Sensitivitätsanalyse) verwendet. Diese MIDs stellen den in den Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptierten Standard dar. In den Analysen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ramucirumab. Das IQWiG lehnt jedoch diese Responder-Analysen mit der Begründung ab, dass die verwendeten MIDs in der Publikation von Pickard 2007 nicht hinreichend validiert seien.</p> <p>Für die Darstellung der Ergebnisse zur Symptomatik mittels des FHSI-8 Fragebogens legt der Hersteller eine Responder-Analyse (für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung) vor, die eine Responseschwelle (MID) von 3 Punkten verwendet. Bei der MID von 3 Punkten handelt es sich um einen validierten Schwellenwert, der zudem in beiden herangezogenen Studien präspezifiziert war und auch von der Zulassungsbehörde eingeschlossen wurde. Das IQWiG lehnt auch diese Responder-Analysen mit der Begründung ab, dass die MID von 3 Punkten nicht hinreichend validiert sei, da für die Validierung ein klinischer und kein patientenberichteter Anker verwendet wurde.</p> <p>Der vfa ist der Auffassung, dass die vorgelegten Responder-Analysen zum EQ-5D VAS und zum FHSI-8 in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor im Verfahren bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat. Nach</p>	<p>als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Responderanalysen der gepoolten Auswertungen zeigen auf der Basis einer MID von 7 mm einen statistisch signifikanten, im Ausmaß jedoch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; auf Basis einer MID von 10 mm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als nicht hinreichend bewertet, um für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der erforderlichen Sicherheit einen Vorteil im Nutzen ableiten zu können.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bis-lang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe z.B. S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind.</p> <p>Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Diese Auswertungen sind aber nicht verwertbar, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und stark sinkender Rücklaufquoten mit zum Teil zwischen den Therapiearmen relevanten Unterschieden.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) sowie eine im Stellungnahmeverfahren eingereichte Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten. Obgleich zu diesen Responsekriterien keine Validierung vorliegt, wird vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Anforderung an Responsekriterien das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neu-er Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor regelhaft unüberwindbare Hürden stellt.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ramucirumab / Cyramza®
Stellungnahme von	DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) ist das dritte Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatozellulären Karzinoms und das zweite Verfahren ab der Zweitlinientherapie. Es ist das vierte Anwendungsgebiet für Ramucirumab nach dem kolorektalen Karzinom, dem Magenkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Beim hepatozellulären Karzinom ist Ramucirumab zugelassen in der „Monotherapie von Patienten mit fortgeschrittener oder inoperabler Erkrankung ohne kurative Therapieintention, für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Best Supportive Care oder Cabozantinib</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	Best Supportive Care oder Cabozantinib	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
keine	Best Supportive Care oder Cabozantinib	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist REACH-2, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab versus Placebo. Weitere Daten liegen aus einer Subgruppenanalyse der vorangehenden Studie REACH vor. • Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht mit Best Supportive Care oder Cabozantinib dem Stand des Wissens und der Versorgung. • In REACH-2 führt Ramucirumab gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 1,2 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. • Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch für Angiogenese-Inhibitoren. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 10,7% vs. 3,2% im Kontrollarm. • Daten zur Lebensqualität wurden nicht vorgelegt. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ramucirumab gegenüber Placebo in der Studie REACH-2 den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit Ramucirumab steht ein weiteres, wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung. Der Einfluss auf die mediane Verlängerung der Überlebenszeit in der gesamten Studienpopulation ist moderat. Umfassende Daten zum Einfluss auf die Lebensqualität wurden bisher nicht vorgelegt.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p> <p>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].</p> <p>α-Fetoprotein (AFP) ist ein Tumormarker bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und als Verlaufparameter geeignet. Ein hoher Wert ist mit vermehrter Angiogenese und ungünstiger Prognose assoziiert. Die Höhe des AFP-Wertes war bisher nicht prädiktiv für die Therapie.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. 2018 wurde für Lenvatinib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bezüglich der Überlebenszeit bei höherer Remissionsrate, längerem progressionsfreiem Überleben und unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum gezeigt [5].</p> <p>In der Zweitlinientherapie nach Sorafenib wurden in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren fast durchgehend nicht erfolgreich [6]. Das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise geändert. Die Ergebnisse aktueller Studien mit systemischer Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in der Zweit- oder Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter Studien in der systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</p>							
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Bruix, 2017 [7] RESORCE	Child-Pugh A	Placebo	Regorafenib	573	4 vs 11	1,5 vs 3,1 ⁶ 0,46 ⁷ p < 0,0001	7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001
Zhu, 2015 [8] REACH	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,6 vs 9,2 0,87 p = 0,14
Zhu, 2017 [9], Dossier REACH	Child-Pugh A AFP ≥400	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	1,5 vs 2,7 0,699 p < 0,001	4,2 vs 7,8 0,674 p = 0,0059
Zhu, 2019 [10],	Child-Pugh A AFP ≥400	Placebo	Ramucirumab	292	1 vs 5	1,6 vs 2,8 0,452	7,3 vs 8,5 0,710

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier						p < 0,0001	p = 0,0199	
REACH-2								
Abou-Alfa GK, 2018 [11]	Child-Pugh A	Placebo	Cabozantinib	707	1 vs 4	1,9 vs 5,2 0,44 p < 0,001	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0049	
CELESTIAL								
Finn, 2019 [12]	Child-Pugh A	Placebo	Pembrolizumab	413	4,4 vs 18,3	2,8 vs 3,0 0,718 p = 0,0022	10,6 vs 13,9 ⁹ 0,78 p = 0,02381	
KEYNOTE-240								
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ Studienziel nicht erreicht;</p> <p>Ramucirumab gehört zur Gruppe der antiangiogenetisch wirksamen Substanzen. Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist er seit Januar 2015 für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, seit Januar 2016 für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aufgrund der Daten der REACH-2-Studie wurde Ramucirumab im Mai 2019 von der FDA und im Juli 2019 von der EMA in der neuen Indikation zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care oder Cabozantinib als ZVT festgelegt. Das entspricht der deutschen Versorgungssituation und dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung zu Cabozantinib, aber nicht vollständig dem Stand des Wissens. Mit Regorafenib steht ein weiteres Arzneimittel zur Verfügung, das die Überlebenszeit von Patienten mit HCC in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib signifikant verlängert. Allerdings war die Studienpopulation in der Zulassungsstudie selektioniert, insbesondere in Hinblick auf eine gute Verträglichkeit und ausreichende Dosierung von Sorafenib als Vormedikation [7]. Regorafenib wurde im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung sind REACH und REACH-2, zwei internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit inoperablem HCC im Stadium Child-Pugh 1 und AFP >400. In beiden Studien wurde Ramucirumab mit Placebo verglichen. REACH war eine negative Studie, das Ziel einer Verlängerung der</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Gesamtüberlebenszeit wurde nicht erreicht [8]. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für Ramucirumab bei Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml. Dieses Ergebnis wurde als hypothesengenerierend gewertet und war Grundlage von REACH-2. In REACH-2 wurden nur Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.</p> <p>Datenschnitt für REACH war der 18. März 2014, für REACH-2 der 15. März 2018. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem, fortgeschrittenem HCC. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von REACH und REACH-2. In REACH-2 wurde die Gesamtüberlebenszeit unter Ramucirumab gegenüber Placebo statistisch signifikant verlängert (HR 0,71; Median 1,2 Monate). Dies bestätigt die Daten der Subgruppe der Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aus REACH (HR 0,674; Median 3,6 Monate).</p> <p>Die Analyse der Postprogressionstherapie zeigt in beiden Studien Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In REACH</p>	<p>Begründung:</p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung wurden eine Teilpopulation der Studie REACH und die gesamte REACH-2 Studie in Form einer Metaanalyse eingeschlossen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (Hazard Ratio (HR): 0,69 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,57; 0,84]; p-Wert <0,001). Im Median war das</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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)
	erhielten deutlich mehr Patienten im Ramucirumab- als im Placebo-Arm eine weitere systemische Therapie (36,1% vs 24,4%). In REACH-2 wurde insgesamt nur bei 27,4% der Patienten eine weitere systemische Therapie dokumentiert, mit etwa gleicher Verteilung zwischen den beiden Studienarmen (26,9% vs 28,4%). Ein Unterschied zeigt sich bei Einsatz der zielgerichteten, niedermolekularen Wirkstoffe (Cabozantinib, Lenvatinib, Regorafenib, Sorafenib, u. a.) mit 13,7% vs 6,3% in REACH2 und mit 11,4% vs 5,3% in der gepoolten Gruppe mit AFP-Wert ≥ 400 ng/ml zugunsten des Ramucirumab-Arms.	Gesamtüberleben im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 3,05 Monate verlängert (8,08 vs. 5,03 Monate im Median). Dies wird als geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens bewertet. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Ramucirumab etwa verdoppelt (HR 0,452; Median 1,2 Monate). Die Remissionsrate liegt unter Ramucirumab höher als im Kontrollarm, insgesamt aber niedrig.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert < 0,0001). Das PFS war für</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.</p> <p>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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Symptomatik wurden mittels des Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index (FSHI-8) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet im Dossier aus der gepoolten Analyse eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 nicht mit geeigneten Instrumenten erhoben.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>der Symptomatik um 1,4 Monate zugunsten des Ramucirumab-Arms (3,3% vs 1,9%). In REACH-2 war der Unterschied nicht signifikant (3,7% vs 2,8%) [10]. Daten zur Lebensqualität wurden aus REACH und REACH-2 bisher nicht berichtet.</p>	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungsrate in REACH-2 lag unter Ramucirumab bei 97,0% vs 86,3% im Kontrollarm. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ramucirumab mit 58,9% häufiger als unter Placebo mit 44,2% auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen im Ramucirumab-Arm waren Hypertonie (12,7%) und Blutungsereignisse (5,1%). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 10,7% vs 3,2% im Kontrollarm.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf der Basis der hauseigenen Methodik wird der Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens für Ramucirumab berechnet. Dieser Vorschlag ist angesichts der geringen Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und des Fehlens von Daten zur Lebensqualität schwer einzuordnen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ramucirumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Ramucirumab (REACH-2) 1</p> <p>Die Bewertung der gepoolten Auswertung von REACH und REACH2 würde einen ESMO-MCBS v.1.1 Score von 2 ergeben.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Erfreulicherweise haben sich in den letzten Jahren einige neue Ansätze der systemischen Therapie ergeben. Wirksam in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib sind die gezielten, niedermolekularen Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib. In der Immuntherapie ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab wirksam, allerdings hat die</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zu Ramucirumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng / ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegen aus der Metaanalyse (umfasst Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>Zulassungsstudie in der Zweitlinientherapie das vorgegebene Ziel nicht erreicht [12]. In der Erstlinientherapie führt der Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit Bevacizumab zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,59) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,58) [15].</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab ist komplex. Uns erscheinen die folgenden Punkte relevant:</p> <p><u>Methodik</u></p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse von zwei Studien zusammengefasst. Die erste Studie REACH hatte ihr Studienziel nicht erreicht. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse einen Unterschied bei Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml. Dies war die Basis der Studie REACH-2, in die nur Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufgenommen werden. In der Nutzenbewertung werden die Daten der negativen Studie REACH und der nachfolgenden Studie REACH-2 gepoolt. Unsere Stellungnahme berücksichtigt in erster Linie die Daten aus der Zulassungsstudie REACH-2, wobei die zusätzlichen Daten aus der REACH-Studie zur Bestätigung der Plausibilität herangezogen werden.</p>	<p>aus der REACH-2-Studie) Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Symptomatik (gemessen über den FHSI-8) ein statistisch signifikanter und als klinisch relevant bewerteter Effekt zugunsten von Ramucirumab + BSC.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus den Studien REACH und REACH-2 keine geeigneten Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Ramucirumab in REACH-2 signifikant verlängert, allerdings im Median nur um 1,2 Monate. Das ist ein moderater Unterschied. In der ESMO MCBS wird dieser Unterschied nicht als klinisch relevant bewertet. In vergleichbaren Studien ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit etwas deutlicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cabozantinib [11] 2,2 Monate - Pembrolizumab [12] 3,3 Monate - Ramucirumab [10] 1,2 Monate - Regorafenib [7] 2,8 Monate <p>In der Subgruppenanalyse von REACH für Patienten mit AFP-Wert ≥ 400 ng/ml lag die Verlängerung der medianen Überlebenszeit bei 3,6 Monaten, allerdings war die Überlebenszeit im Kontrollarm mit 4,2 Monaten ungewöhnlich niedrig. In der REACH2 Studie lag die Überlebenszeit im Kontrollarm bei 7,3 Monaten. Dieser Unterschied könnte an der erhöhten Rate an Folgetherapien (Chirurgie, Radiotherapie, Systemtherapie) der Patienten in der Kontrollgruppe in REACH-2 mit 44% vs 24% in REACH liegen.</p>	<p>Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ramucirumab + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo + BSC festgestellt wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Die häufigste, schwere Nebenwirkung ist eine arterielle Hypertonie. Die Nebenwirkungsrate entspricht etwa den Daten aus der Studie zur Monotherapie von Ramucirumab beim fortgeschrittenen Magenkarzinom.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Verbesserung oder zumindest der Erhalt der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Kriterien bei Therapieentscheidungen von Patienten mit kurzer, verbleibender Lebenserwartung. Hierzu liegen leider keine Daten vor.</p> <p><u>Klinische Bewertung des Nutzens</u></p> <p>In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Ramucirumab den Wert von 1 auf einer Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch). Für den deutlichen Unterschied gegenüber dem Vorschlag des IQWiG sind im Wesentlichen methodische Gründe ausschlaggebend: Im Unterschied zu den IQWiG Kriterien wird bei</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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>der ESMO MCBS auch die absolute Verlängerung der Überlebenszeit berücksichtigt.</p> <p>Die Daten zu Ramucirumab bestätigen die Relevanz des Konzeptes antiangiogenetisch wirksamer Arzneimittel beim HCC. Die Biomarker-getriggerte Selektion von Patienten führt in REACH-2 zu einem positiven Studienergebnis. Mit Ramucirumab steht ein weiteres, wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung.</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.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. Cancers 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)
7. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
8. Zhu AX, Park JO, Ryou BY et al.: Lancet Oncol 16:859-870, 2015. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
9. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P et al.: Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. JAMA Oncol 3:235-243, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.4115](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4115)
10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
11. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
12. Finn RS, Ryou BY, Merle P et al.: Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol Dec 2. DOI: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307)
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
15. <https://www.esmo.org/Oncology-News/Atezolizumab-in-Combination-with-Bevacizumab-Provides-Superior-Outcome-Compared-with-Sorafenib-in-Unresectable-HCC>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ramucirumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 10.01 Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Killer
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Schneider-Fresenius
Herr Dr. Schymura

Angemeldete Teilnehmer für die **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Herr Peters

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Köppel
Frau Yearley

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Bender
Herr Enderlein

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal noch ein frohes neues Jahr. Wir sind noch am Beginn des Jahres 2020, haben aber heute eine ganze Reihe von Anhörungen zu absolvieren, im Augenblick Ramucirumab zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms, §-35-a-Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019, zu der Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen von Lilly Deutschland GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der DGVS, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Eisai GmbH, Roche Pharma AG, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Auch im neuen Jahr hat sich das Procedere nicht geändert. Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und weise in diesem Zusammenhang darauf hin, dass wir ein Wortprotokoll führen; deshalb bitte das Mikrofon benutzen und Namen, Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind anwesend: Frau Prof. Dr. Kretschmer, Herr Killer, Herr Dr. Schneider-Fresenius und Herr Dr. Schymura sind anwesend. Des Weiteren müsste da sein für die DGHO Herr Prof. Wörmann – er ist da –, für den vfa Herr Dr. Rasch, Frau Dr. Hüber und Herr Peters für Eisai, Frau Köppel und Frau Yearley für MSD, Frau Dr. Bender und Herr Enderlein für Roche. Ist jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst Frau Prof. Kretschmer das Wort geben, um aus ihrer Sicht einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Auf einen Punkt würde ich gerne von vornherein eingehen, weil das in verschiedenen Stellungnahmen eine Rolle gespielt hat. Die ursprüngliche REACH-Studie war eine negative Studie. Das Ziel einer Gesamtüberlebenszeitverlängerung ist in dieser Studie nicht erreicht worden. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen hat allerdings einen signifikanten Vorteil des hier in Rede stehenden Wirkstoffs bei Patienten mit einem AFP-Wert von ≥ 400 gezeigt. Dieses Ergebnis haben Sie als hypothesengenerierend gewertet und dann zur Grundlage von REACH-2 gemacht. In dieser REACH-2-Studie wurden dann nur Patienten mit einem AFP-Wert von ≥ 400 aufgenommen. Der pU und das IQWiG nehmen eine zusammenfassende Bewertung der Daten der Subgruppe der Patienten mit AFP ≥ 400 aus der REACH-Studie und allen Patienten aus der REACH-2-Studie vor. In einigen Stellungnahmen wird auf einen verzerrenden Effekt durch eine unterschiedliche Rate an Folgetherapien in den Kontrollgruppen beider Studien hingewiesen und eine Zusammenfassung der Daten entsprechend der Vorgehensweise des pU und des IQWiG als kritisch angesehen. Hierüber wird zu diskutieren sein. Ich wäre dankbar, Frau Kretschmer, wenn Sie vielleicht darauf schon eingehen könnten. Das werden wir nachher auch mit den Klinikern zu diskutieren haben. – Das nur als Anregung, sonst kommt es gleich noch einmal als Frage an die Kliniker. – Bitte schön, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Auch an Sie: Ich wünsche Ihnen ein frohes neues Jahr – das kann man heute, glaube ich, noch tun –, viel Gesundheit, viel Kraft und Energie. Auch Sie haben in 2020 wieder

reichlich zu tun und hoffentlich viele schöne Entscheidungen zu treffen, die Sie gut vorbereiten und vertreten können.

Lassen Sie mich das Team vorstellen, das heute hier ist: Ganz links außen Herr Schneider-Fresenius, Ramucirumab und die Medizin, zu meiner Linken direkt Herr Schymura, das Gleiche für die Statistik, Ramucirumab und Statistik, und Herr Killer, der das Dossier verantwortet und für alle Fragen zum Dossier zur Verfügung steht. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Wir sprechen heute über Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom in der Zweitlinienbehandlung, und zwar, wie Sie, Herr Prof. Hecken, schon gesagt haben, für Patienten, die eine extrem hohe Tumorlast haben, nachgewiesen über den prädiktiven Biomarker Alpha-Fetoprotein. Diese Patienten haben zusätzlich häufig eine Leberfunktionsstörung oder entwickeln im Verlaufe ihrer Erkrankung eine Leberfunktionsstörung. Das heißt die Prognose für diese Patienten ist sehr schlecht. Sie leben im Schnitt unter Best Supportive Care sechs Monate. Die Leberfunktionsstörung äußert sich zum Beispiel in Gelbsucht, Juckreiz, Ödemen und natürlich bei der Leber in einer verschlechterten Entgiftung des Körpers.

Ziel einer Therapie ist es deshalb, neben der antitumoralen Wirkung möglichst leberschonend vorzugehen, um die Leberfunktionsstörung nicht noch weiter voranzutreiben. Für die Behandlung des Leberzellkarzinoms in der Erst- und Zweitlinie stehen heute neben Best Supportive Care die Proteinkinaseinhibitoren, die sogenannten TKIs, zur Verfügung. Da gibt es drei verschiedene Wirkstoffe. Aber insgesamt ist das Therapiespektrum natürlich deutlich eingeschränkt. Also: Best Supportive Care auf der einen Seite und TKIs auf der anderen Seite. Die TKIs sind oft von einer belastenden Wirkung auf die Leberfunktion begleitet, sodass die Komorbiditäten, die ich gerade erwähnt habe, durch die TKIs weiter belastet werden. Ziel muss es deshalb sein, in einem fortgeschrittenen Stadium, wenn Patienten nach dem Progress für eine weitere Therapie infrage kommen, nicht nur auf die antitumorale Wirkung zu achten, sondern auch darauf, dass die Leber nicht weiter belastet wird. Mit Ramucirumab gelingt genau das; denn Ramucirumab hat einen völlig anderen Wirkmechanismus als die TKIs. Als Antikörper wirkt es über den angiogenen Signalweg, hemmt die Blutzufuhr zum Tumor und führt darüber zu einer antitumoralen Wirkung. Aber es wirkt nicht auf die Leber.

Für die Nutzenbewertung, wie erwähnt, haben wir Ihnen zwei Studien vorgelegt: die REACH und die REACH-2. Wie Sie richtig festgestellt haben, wurde in der ersten Studie präspezifiziert nachgewiesen, dass Patienten mit einer hohen Tumorlast über diesen AFP-Wert von einer Ramucirumab-Behandlung profitieren können, und zwar sehr deutlich. Diese Daten sind auch so von der EMA akzeptiert worden; sie sind supportiv mit in die Zulassung eingegangen. In der REACH-2 sind auf dieser hypothesengenerierenden Studie genau die Patienten identisch ausgewählt, auch von der EMA so bestätigt worden, die Patienten mit AFP in der REACH-Studie sind. Die Studienprotokolle wurden nahezu identisch umgesetzt. Also: eine hypothesengenerierende, eine konformativische Studie mit identischem Studiendesign. Deshalb konnten wir die Studien auch zusammenfassen. Sie haben die Qualität und die Robustheit untereinander nachgewiesen. Wir haben darüber eine Metaanalyse erstellen können und legen Ihnen damit im Sinne des G-BA das höchste Evidenzniveau vor, das man für die Nutzenbewertung haben kann. Die Daten zeigen, dass wir mit Ramucirumab im Vergleich zu Best Supportive Care das Gesamtüberleben der Patienten im Mittel um 3,1 Monate verlängern können. Wenn man sich in Erinnerung ruft, dass die Patienten mit

dieser hohen Tumorlast beim Leberzellkarzinom im Schnitt sechs Monate leben, ist das doch schon sehr bedeutsam für die Patienten.

Zusätzlich zeigen wir – das haben wir im Dossier eingereicht –, dass die Symptomlast reduziert werden kann. Bisher wurden diese Daten nicht anerkannt. Deshalb haben wir noch einmal Daten nachgeschoben. Wir haben zusätzliche Analysen vorgenommen. Die Analysen bestätigen aber genau das, was wir bereits im Dossier vorgelegt haben, und zeigen, dass die Symptomlast auch in diesen anders organisierten Analysen identische Ergebnisse hat. Für den Patienten bedeutet das weniger Schmerzen allgemein, weniger Rückenschmerzen und deutlich weniger Gewichtsverlust, ist also auch hier für den Allgemeinzustand der Patienten bezogen auf die Indikation doch sehr bedeutsam.

Schauen wir auf die Verträglichkeit, so geht es den Patienten unter Ramucirumab nie schlechter als unter Best Supportive Care. Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung oder Wirkung, die auftritt, ist die Hypertonie. Die ist bekannt, die haben wir schon einmal diskutiert, als wir über die anderen Indikationen von Ramucirumab gesprochen haben. Sie lässt sich mit den klassischen Antihypertonika gut behandeln und ist gut unter Kontrolle zu bekommen. Andere unerwünschte Ereignisse sind nicht schwerwiegend, gelten als gut beherrschbar und weichen auch nicht von dem ab, was bisher schon vorgelegen hat.

Fasse ich die Ergebnisse zusammen, so bringen wir mit Ramucirumab eine Therapiealternative für die Patienten ins Spiel, die den Patienten das Gesamtüberleben im Schnitt um die Hälfte verlängern, die Symptomlast verringern kann und das bei einer doch vergleichbar guten Verträglichkeit, ohne die Leber weiter zu belasten. Dadurch und durch die Daten, die Metaanalyse, die konsistenten Daten, die wir Ihnen vorgelegt haben, qualifiziert sich Ramucirumab für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer, für diese einleitende Stellungnahme. – Erste Frage an Herrn Wörmann: Herr Wörmann, welche Relevanz hat der AFP-Wert bislang in der klinischen Praxis, was Behandlungsstrategien und daraus abgeleitete Folgerungen angeht? Und: Wie bewerten Sie es, wenn die EMA im EPAR schreibt, dass der OS-Effekt bei einem sehr hochselektionierten Patientenkollektiv zwar statistisch signifikant, aber gleichwohl als klein zu beurteilen sei? Mir ist im Augenblick noch nicht ganz klar, wie sich die Patienten in der klinischen Praxis von dem in der Studie eingeschlossenen Patientenkollektiv in Bezug auf ihren ECOG-Performance-Status und die Krankheitsklassifikation unterscheiden. Vielleicht können Sie uns dazu einige einleitende Bemerkungen aus der klinischen Praxis geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch DGVS. Es tut mir leid, dass ich heute allein hier bin. Wir haben dieses Mal einen sehr breiten Pool von Experten hinzugezogen. Der Termin ist nicht so glücklich, auch weil die Kollegen in Süddeutschland zum Teil noch im Urlaub sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das unterscheidet Ärzte und Praktiker von G-BA-Leuten. Die Ärzte und Apotheker beim G-BA müssen heute arbeiten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das muss ich jetzt leider differenzieren. Die Ärzte, die heute arbeiten, sind den ersten Tag nach den Feiertagen da, und dann sind sie vor Ort tätig. Vielleicht rettet das ein wenig unsere Berufsehre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Boah! Der Patient steht im Mittelpunkt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön. – Hier steht heute die Methodik im Mittelpunkt. Ich glaube, wenn man sich ein Verfahren aussuchen würde, mit dem man das Jahr beginnen sollte, dann wäre das, glaube ich, Ramucirumab, weil ich glaube, es ist ein perfektes Verfahren, damit Sie sich weiter gut fühlen können. Warum ist das so? Wir haben, glaube ich, selten bei einer randomisierten Studie, die mit einer ausreichend hohen Patientenzahl durchgeführt wurde, so diskrepante Ergebnisse, wie wir das hier haben. Frau Kretschmer sagt, das qualifiziert für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG sagt beträchtlicher Zusatznutzen, wir in der klinischen Nutzenbewertung orientieren uns an der ESMO-Skala European Society of Medical Oncology. Die geben eine 1. Das ist die niedrigste Bewertung. Die Zulassungsbehörden haben sich etwas kritisch ausgedrückt, haben aber eine klare Zulassung ausgesprochen. Das heißt, wir haben fast alles: bei uns mit niedrigem Nutzen in der ESMO-Skala bis zum erheblichen Zusatznutzen in der Einschätzung des pUs und nicht weit davon entfernt des IQWiG. Das heißt - zurück zu meiner Eingangsbemerkung -, wenn Sie noch einmal eine Berechtigung für sich brauchen, dass man nicht rechnen, sondern bewerten muss, dann bekommen Sie das zu Beginn des neuen Jahres. Sie haben sie sich selbst geliefert.

Ich beginne mit dem Positiven: eindeutig ungedeckter medizinischer Bedarf. Sie haben darauf hingewiesen: Es gibt eine Gruppe von Patienten, die in ausreichend gutem Allgemeinzustand sind. Das ist die Child-Pugh-A-Klassifikation, die man behandeln kann, die auch eine Vortherapie ausreichend gut vertragen und die trotzdem eine Überlebenszeit von sechs bis acht Monaten haben. Das zeigen die Placebo-Arme. In der Realität ist das eher etwas weniger, weil keine Selektion von Studien da ist, wobei in den Studien ECOG-01 und 02 dazu ausgesucht war. Es geht um die Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand, die auch die vorherige Therapie ausreichend gut vertragen haben.

Von unserer Seite ist es eigentlich genauso gelaufen, wie man sich das vorstellt: Die erste Studie war negativ, die REACH-Studie, auch mit wesentlicher deutscher Beteiligung. Herr Prof. Gerken aus Essen hat das wesentlich mitgestaltet und ist inzwischen emeritiert. Dann war die Zusammenfassung: Es ist eine negative Studie, aber AFP ist ein geeigneter Biomarker. Es ist nicht einfach ein Laborwert, sondern es gibt durchaus vernünftige Hinweise, dass zum Beispiel ein hoher AFP-Wert mit vermehrter Angiogenese assoziiert ist. Das passt dazu, und wenn man dann einen Angiogenese-Inhibitor einsetzt – – Das heißt, wir reden hier nicht einfach über irgendeinen Laborwert, Gamma- LetXy, was auf der freien Wiese existiert, sondern es gibt einen Zusammenhang zwischen der Therapieintention – die Angiogenese – und dem AFP-Marker. 400 an sich ist für uns ein akzeptabler Wert. Insofern ist es vernünftig, dass bei der ersten REACH-Studie 400 an sich herausgekommen sind. Sonst ist es für uns nicht entscheidend für Leitlinien, ob das 300 oder 500 sind. Aber 400 passt hier als Marker dazu. Insofern ist es genau das, was wir bei uns formuliert haben. Wenn so etwas perfekt läuft, dann ist das hypothesengenerierend. Wir haben schon oft hier gesessen und pharmazeutische Unternehmer wie eine Zitrone ausgepresst, haben eine Subgruppe herausgefunden oder irgendetwas. Wir haben es schon öfter diskutiert und dann ein Cherry picking gemacht. Man sucht sich das heraus, was gut passt.

Hier hat man den Marker gesehen, hat eine Analyse gemacht – dann ist es eben hypothesengenerierend – und hat eine Studie aufgelegt, ich glaube, auch ethisch korrekt, mit einer 2 : 1–Randomisierung, sodass potenziell die Patienten, von denen man in der ersten Studie wusste, dass sie profitieren können, eine etwas größere Chance haben, von dem Medikament zu profitieren. Insofern – und das ist jetzt eine methodische Frage – ist die Frage:

Kann man die erste Studie mit der zweiten zusammenziehen? Wir sagen: Es ist hypothesengenerierend, es ist nicht dasselbe, es ist nacheinander gelaufen. Das zeigt sich in den Nachfolgetherapien. Danach sind andere Medikamente zugelassen worden. Es ist nicht exakt komplett dieselbe Situation, und die ESMO-Bewertung, die diesen niedrigen Score hatte, sagt auch: Eine Studie ist relevant, nämlich diese REACH-2-Studie. Deshalb hat sie die Studien nicht zusammengeworfen, und deshalb kommt ein niedrigerer Score heraus, als sie akzeptiert haben. Das als Zusammenfassung.

Was sind die Probleme? Warum kommen die unterschiedlichen Bewertungen heraus? Der Unterschied in der ESMO-Skala, verglichen mit dem, was das IQWiG macht, ist bei der Überlebenszeit Hazard Ratio oder Dauer der medianen Überlebenszeit. IQWiG hat wesentlich den Hazard Ratio als Parameter – das haben andere auch genommen. Die ESMO-Skala nimmt auch die absolute Verlängerung und die mediane Überlebenszeit mit hinein, das sind 1,2 Monate. Dann kommt eben ein niedrigerer Score dabei heraus. Trotzdem ist es eine signifikante Verlängerung. Wenn man sich die Kurven anschaut, vor allem im Verlauf, dann gibt es nach eineinhalb, zwei Jahren eine deutlich höhere Gruppe von Patienten im Verum-Arm, die überleben – verglichen mit dem Kontroll-Arm.

Das heißt, wir sind in diesem Falle nicht glücklich mit der ESMO-Skala. Wir glauben, dass es unterbewertet ist, und alle Kliniker, die das zusammen gemacht haben, sagen, an Ramucirumab ist etwas dran. Es ist kein dramatischer Effekt, aber es gibt eine Gruppe von Patienten, die von dieser Angiogenese oder Antiangiogenese profitiert. Was uns stört, ist: In der Studie gab es eine Erhebung von Lebensqualitätsparametern. Das sagen die, die an der Studie teilgenommen haben. Wir haben die aber nicht. Wir finden das besonders wichtig. Wenn es darum geht, dass durch ein Präparat eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit erreicht wird, wäre es schon sehr wichtig, zu sehen, wie die Lebensqualität beeinflusst würde. Die Rückmeldung von denen, die an der Studie teilgenommen haben, war, dass es positive Einflüsse gibt, aber es ist nicht publiziert. Somit haben wir es nicht gesehen. Ich weiß nicht, ob es in den nachträglichen Stellungnahmen enthalten ist. Insofern wäre das für uns relevant. Unsere Zusammenfassung ist: Es geht ganz wesentlich um methodengetriggerte Ergebnisse. Nach unserer Einschätzung gibt es einen Gewinn für das Präparat. Der ist nicht dramatisch, aber es ist ein Gewinn durch Ramucirumab. Dann dürfen Sie jetzt werten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Herrn Vervölgyi und Frau Teupen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte zunächst auf das eingehen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Wörmann. Es gibt, glaube ich, einige Fragen, die man da stellen kann. Zum einen: Ist es sachgerecht, die Studie REACH mit der REACH-2 aus methodischen Gründen zusammenzufassen? Ich glaube, da muss man trennen zwischen der Situation, die in der Zulassung herrscht, und der Situation in der Nutzenbewertung. In der Zulassung geht es darum, für welche Population man die Zulassung aussprechen kann, Ja oder Nein. Kann man die Zulassung aussprechen, Ja oder Nein, und für welche Population? In der Situation ist klar, dass die Studie REACH insofern hypothesengenerierend ist, weil aus dieser Studie heraus eine Idee dafür kam, welche Population die relevante ist, und darauf aufbauend wurde die REACH-2 durchgeführt. In der Nutzenbewertung haben wir eine andere Situation. Wir haben eine Population, um die es geht, und wenn ich das PICO-Schema anschau, ist das P vorgegeben, und zwar durch den AFP-Wert ≥ 400 . Wir sind in der Situation dann so vorgegangen, dass wir geschaut haben, welche Evidenz es für diese Population mit APF-Wert

≥ 400 gibt. Das sind die Daten der Teilpopulation der Studie REACH und REACH-2. Es ist, glaube ich, für uns dann ausreichend, zu sagen, man kann die Studie REACH heranziehen und auch zusammenfassen.

Eine Frage habe ich zu den Zahlen, die Sie gerade genannt haben, zum Unterschied im medianen Überleben. Wenn man sich die gepoolten Analysen von REACH und REACH-2 anschaut, dann komme ich auf 3 Monate und nicht auf 1,1. Wenn ich das richtig verstanden habe, hatten Sie gesagt, dass die ESMO-Skala mit 1 bewertet hatte. In Ihrer Stellungnahme habe ich eine 2 gelesen. Vielleicht steht es irgendwo falsch, ich weiß es nicht genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Beantwortung der Fragen vielleicht Herr Wörmann. Ich habe in der Stellungnahme auch eine 1 gelesen. Aber gut, Herr Wörmann wird es wissen. – Herr Wörmann, dann Frau Kretschmer, dann Frau Teupen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei uns steht eine 1. Ich hoffe, dass das kein Druckfehler ist. So hatten wir es, glaube ich, geschrieben. Wir machen das in enger Kooperation mit Nathan Cherny in Jerusalem, der das auswertet. Er hat eindeutig eine 1 dafür gegeben. Es käme eine 2 heraus, wenn man beide Studien wertet, weil das sozusagen einen Pluspunkt gibt. Aber dazu muss er sich anders positioniert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es sind einige Aspekte aufgeworfen worden, deshalb ergänzen wir das. Einmal etwas zu den prädiktiven Daten, das würde Herr Killer machen. Dann würde ich gleich zur Lebensqualität etwas sagen wollen.

Herr Killer (Lilly): Als Ergänzung zu der Diskussion, inwieweit man die Daten zusammenfassen kann: Wir sehen das auch so, dass man die REACH und die REACH-2 sachgerecht zusammenfassen kann, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den AFP-High-Patienten in der REACH-Studie um eine präspezifizierte Subgruppe handelt. Das heißt, vor Beginn der Studie wurde festgelegt, dass diese Subgruppe analysiert wird. Insofern handelt es sich hier nicht um eine Post-hoc-Analyse, indem wir geschaut haben, wo wir Vorteile haben, sondern man hat, glaube ich, zu dem Zeitpunkt schon erkannt, dass der AFP-Wert ein prädiktiver Faktor sein kann und das entsprechend im Protokoll definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schymura, dann Herr Wörmann ergänzend, danach Frau Teupen und Frau Müller.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich möchte gerne noch kurz etwas zur REACH-2-Studie sagen, weil diese 1,2 Monate im Raum stehen. Es ist so: Wir haben Disbalancen in den AFP-Werten zwischen Ramucirumab und dem BSC-Arm festgestellt. Wenn wir eine AFP-Adjustierung durchführen, sehen wir einen Überlebensvorteil von 2,3 Monaten. Wir sehen auch ein Überleben von 25 % der Patienten nach eineinhalb Jahren unter Ramucirumab und von nur 10 % unter Placebo. Das geht schnell verloren, wenn man sich nur das mediane Überleben anschaut. Durch die Poolung dieser Daten findet wieder ein Ausgleich zwischen REACH und REACH-2 statt. Da sehen wir die 3,1 Monate im Überleben, 20 % nach 18 Monaten bei Ramucirumab, 10 % bei BSC. Das zeigt doch sehr eindrücklich den Überlebensvorteil.

Bezüglich der Lebensqualität: Wir sind in der palliativen Situation. Der EQ-5D wurde erhoben. Das ist in manchen Regionen als Lebensqualität anerkannt, ich glaube, hier weniger. Was wir sagen können, ist: Bei EQ-5D allgemeine Analyse haben wir zwischen den Patienten keine Unterschiede gesehen. Das heißt, Patienten unter Ramucirumab geht es nie schlechter. Wenn wir uns die Analyse der VAS anschauen, die den allgemeinen Gesundheitszustand abfragt, sehen wir: Es dauert länger, bis die Patienten unter Ramucirumab ihren Gesundheitszustand verlieren oder verschlechtern. Wenn wir uns den FHSI-8 anschauen, das ist ein validierter Score, der bei Leberkarzinom verwendet wird. Er fragt unter anderem die Hauptsymptome des Leberzellkarzinoms ab: Schmerzen, Müdigkeit, Gewichtsverlust. Dazu hatten wir Daten eingereicht. Das waren präspezifizierte Daten á priori aus der Studie mit einer validierten MID von 3; da sehen wir Vorteile. Wir hatten Sensitivitätsanalysen mit 2 und mit 4 Punkten gemacht. Wir sehen auch bei 4 Punkten Vorteile. Aktuell steht der Vorschlag des IQWiG bei MIDs im Raum, dass man 15 % des gesamten Skalenrangs nehmen soll. Das haben wir jetzt nachgeliefert, das sind 5 Punkte. Auch hier sehen wir wieder einen Vorteil. Es dauert länger, bis sich bei diesen Patienten ihre Symptomlast verschlechtert – und das bei einem ausgeglichenen Verträglichkeitsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Herr Wörmann ergänzend, dann Frau Teupen und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur der Vollständigkeit halber: Herr Vervölgyi hatte nach den medianen Daten gefragt. Bei uns sind die Daten aus dem Dossier im Median 7,3 versus 8,5 Monate. Das wären 1,2 für die REACH-2-Studie, zumindest ist das so dokumentiert. Wobei ich ganz vorsichtig bin: Wenn man sich die Kurven anschaut, dann laufen die gerade dort etwas unglücklich zusammen. Wenn man nach 18 Monaten schaut, leben fast doppelt so viele Patienten noch im Verum-Arm wie im Kontroll-Arm. Das heißt, es gibt eine Gruppe von Patienten, die besonders davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, Frau Müller, Frau Ossevorth.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Es hat sich fast erledigt. Sie haben schon Ausführungen zur Lebensqualität gemacht. Wir hätten uns ganz gerne einen spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen gewünscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann aber bestätigen, dass der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum FHSI-8 nachgereicht hat und dass die die MID von 5 zeigen. Also, nur damit das hier im Raume steht: Das ist auf alle Fälle gegeben. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Ossevorth und Herrn Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine kurze Nachfrage zu dem, was wir eben diskutiert haben, und zwar die Frage Metaanalyse oder nicht, diese Unterschiede im Ausmaß, das Benefit im medianen Überleben zwischen REACH und REACH-2. Das ist in der relevanten Subgruppe der REACH-Studie deutlich höher als in der REACH-2-Studie. Sie, Herr Wörmann, sind darauf eingegangen. Dabei ging es aber mehr um die Frage, ob es hypothesengenerierend ist. Sie hatten, wenn ich das richtig verstehe, in der Stellungnahme auch die Frage der Folgetherapien im Placebo-Arm diskutiert. Sie haben es angesprochen, Herr Hecken, und darauf hingewiesen, dass in der Kontrollgruppe der REACH-2-Studie deutlich mehr Patienten eine

Folgetherapie erhalten hätten als in der REACH-Studie. Ich glaube, Sie haben das mit 44 versus 24 % angegeben. Sie haben auch darauf hingewiesen, dass das mediane Gesamtüberleben in der REACH-Studie mit 4,21 Monaten in der Placebo-Gruppe relativ kurz wäre. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? Was wäre aus Ihrer Sicht als Kliniker das, was Sie als die der klinischen Praxis näherkommende Situation bezüglich der Folgetherapien und bezüglich des Überlebens im Kontroll-Arm bezeichnen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da gibt es mehrere Aspekte der Antwort. Der erste Aspekt ist, glaube ich, grundsätzlich: Sind die Studien im deutlichen zeitlichen Abstand durchgeführt worden. Es ist schon auffällig, dass der Kontroll-Arm mit vier Monaten extrem schlecht läuft. Das heißt, das, was wir in den letzten Jahren gesehen haben, ist, dass sich insgesamt die Prognose der Patienten ein wenig verbessert, auch die weiter zur Verfügung stehenden Arzneimittel. Sie haben hier Cabozantinib diskutiert. Wir wissen inzwischen, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren wirksam sind, die auch in der Praxis eingesetzt werden. Deshalb halten wir es auch medizinisch für schwierig, die Gruppen zusammenzuwürfeln.

Das, was Sie als zweites Argument diskutiert haben, die Folgetherapien, hat auch etwas mit der Verfügbarkeit der Folgetherapien und mit den Erfahrungen zu tun. Ich glaube schon, dass in den ersten Studien – das ist jetzt aber nicht wissenschaftlich, sondern die Rückmeldung vor allem von den Zentren, die teilgenommen haben –, dass man tendenziell Patienten am Anfang für Ramucirumab für die Studie selektioniert hat, die auch Sorafenib relativ gut vertragen haben, zum Beispiel keine schwierige Hypertonie hatten, was auch unter Sorafenib auftreten kann. Ob das so ist, weiß ich nicht. Ich glaube, dass es inzwischen insgesamt eine große Gelassenheit bezüglich der Nebenwirkungen von Ramucirumab gibt, was bei vielen anderen Indikationen eingesetzt wird, und wir wissen, dass die Hypertonie relativ leicht beherrschbar ist. Das sind alles etwas wacklige Argumente. Aber trotzdem ist es schwierig, Patienten, die über einen Zeitraum von fast zehn Jahren rekrutiert wurden, komplett in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Ich bleibe dabei, dass ich das für schwierig halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ungeachtet des Aspekts der zehn Jahre, die auseinanderliegen: Es ist so, dass die Studiendesigns – Im Prinzip sind es Schwesternstudien. Die Ausschlusskriterien sind ähnlich. Die Patienten sind sehr ähnlich in den Baseline-Charakteristika. Wenn wir die Metaanalyse durchführen und bei allen Endpunkten, die wir uns angesehen haben: Wir sehen nie Heterogenitäten, wenn wir die Daten von REACH und REACH-2 vergleichen. Das spricht für sich, dass wir in diesen Studien die gleichen Effekte schätzen. Das heißt, wenn da eine Verzerrung wäre, würden wir das auf Studienebene sehen; das sehen wir nicht. Deshalb gehen wir davon aus, dass die gepoolten Daten die validesten sind, die wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt haben wir noch Herrn Schneider-Fresenius.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ich würde gern noch zwei Dinge ergänzen wollen. Der eine Punkt betrifft die Patienten, die Sorafenib nicht vertragen haben. Das ist ja ein Unterscheidungsmerkmal dieser Studien, dass solche Patienten, die Sorafenib-intolerant waren,

in die REACH-Studien aufgenommen wurden, etwa ein Viertel der Patienten. Das heißt, wir haben Daten für diese Patienten, die schon gegen TKIs Toxizitäten entwickelt hatten. Der zweite Punkt ist, denke ich, auch wichtig. Es sind Sensitivitätsanalysen über den Einfluss der Nachfolgetherapien gemacht worden. Eine war eine Zensierung bei Beginn der Folgetherapie. Da hat sich auch gezeigt, dass sich das OS nicht verändert. Also, die Folgetherapien sind unterschiedlich, mehr zwischen den beiden Studien als zwischen den jeweiligen Studien-Armen in den beiden Studien, aber es ist kein Einfluss auf das OS gesehen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Frau Müller, reicht das zunächst als Antwort?

Frau Dr. Müller: Ich meine, wir haben ja Placebo als zVT bestimmt, als eine mögliche Option und nicht sozusagen die Folgetherapie primär. Insofern ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Ossevorth, Herrn Vervölgyi und Frau Wenzel-Seifert. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Die erste Frage hat sich schon erledigt. Die hat Frau Müller dankenswerterweise gestellt. Ich möchte noch einmal auf die Frage eingehen, die Herr Professor Hecken eingangs hinsichtlich des guten Allgemeinzustandes der Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, gestellt hat. Die Patienten hatten eine relativ gute Leberfunktion. Die Frage richtet sich an Herrn Professor Wörmann: Wie ist die Übertragbarkeit zu sehen? Wir hatten bei Cabozantinib damals schon sehr lange darüber diskutiert. Es gibt auch Patienten mit Child-Pugh B oder C oder auch Patienten mit ECOG-Performance-Status II. Wir gehen auch davon aus, dass es sich um keine geringe Anzahl an Patienten handelt. Wie ist die Übertragbarkeit der Studiendaten auf diese Patienten zu sehen? Für diese Patienten liegen uns gar keine Daten vor, und wir denken doch, dass es einen nicht kleinen Anteil an dieser Population ausmacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der ersten REACH-Studie waren ursprünglich auch Patienten mit höherem Child-Pugh-Stadium eingeschlossen. Sie sind dann ausgeschlossen worden, als sich gezeigt hatte, dass das Nebenwirkungsspektrum anders war. Das wurde geändert. Deshalb ist es jetzt auf A zurückgebracht worden. Das entspricht dem, wie ich es einschätzen würde. Ich glaube in der Tat, dass man die Nebenwirkungen von Cabozantinib und Ramucirumab kaum vergleichen kann. Ich weiß nicht, ob die Firma für Cabozantinib in meinem Rücken sitzt, aber das ist schon ein schwieriges Zeug. Wir hatten damals auch diskutiert, dass bei der großen Mehrzahl der Patienten eine Dosisreduktion oft bis zur Hälfte erforderlich ist, grundsätzlich für die Gesamtklasse für Multikinase-Inhibitoren. Da ist Ramucirumab deutlich besser verträglich, weil es nicht diesen Multikinaseeffekt, sondern einen Antiangiogeneseeffekt hat. Also, die Antwort auf Ihre Frage ist: Ich glaube, wir beschränken uns auf die Patienten mit gutem Allgemeinzustand; so ist es in den Studien vorgesehen. Der Vergleich Cabozantinib/Ramucirumab läuft deutlich zugunsten von Ramucirumab, was die Nebenwirkungen angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Ossevorth? – Dankeschön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage an den pU. Sie haben eben die Daten zum FHSI-8 angesprochen, auch die nachgereichten Daten. Unabhängig von der Qualität der Response-Kriterien habe ich eine Frage zu den in die Auswertung eingegangenen Patienten; für die REACH vor allen Dingen. Für die Teilpopulation der AFP \geq 400-Patienten liegen uns keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten eigentlich nur einen Baseline-Wert hatten und keinen Post-Baseline-Wert. Das ist insofern von Bedeutung, weil alle Patienten ohne Post-Baseline-Wert zu Tag 1 zensiert worden sind und somit de facto nicht in die Auswertung eingehen. Bezogen auf die MMRM-Analyse waren das einige. Das waren sogar so viele, dass wir sie nicht als verwertbar angesehen haben. Das kann für die Responderanalyse ähnlich sein. Deshalb bräuchten wir hinreichende Angaben zum Anteil der Patienten, die keinen Post-Baseline-Wert haben für die Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Schymura oder Herr Killer? – Herr Schymura, bitte.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Die Zahlen von der REACH-1 habe ich tatsächlich nicht im Kopf. Was wir uns noch einmal angeschaut hatten, war spezifisch für die REACH-2. Da hatten Sie in der Nutzenbewertung geschrieben, dass potenziell eine informative Zensierung vorliegt, da weniger als 70 % der Patienten diesen Fragebogen beantworten. Wir waren noch einmal in die Daten hineingegangen und haben gesehen, dass, wenn wir uns anschauen, wer antworten konnte, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht hineingerechnet waren, die gestorben sind. Ich habe es hier vorliegen. Ohne die Patienten, die gestorben waren, war es eine Rücklaufquote von 66,1 %. Die Patienten, die gestorben sind, sind aber 4,4 %. Das heißt, wir sind wieder knapp über diesen 70 %. Das heißt, wir können valide Aussagen treffen. Es ist natürlich so, dass tote Patienten nicht antworten können, aber wir sind somit immer noch in dem Rahmen der über 70%-Rücklaufquote.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Killer.

Herr Killer (Lilly): Kurz noch als Ergänzung: Die Prozentsätze, die Herr Schymura gerade präsentiert hat, beziehen sich auf die gepoolte Safety-Analysepopulation oder die gepoolte Analysepopulation beider Studien. Das heißt, darin ist die REACH-Population enthalten, und es handelt sich um die Prozentangaben zu End of Treatment.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Beziehen sich diese Zahlen jetzt auf die MMRM-Analyse oder auf die Responderanalysen? Das ist mir noch nicht klar. Trotzdem wäre es, glaube ich, gut, wenn Sie da einmal die Daten zusammenstellen können, weil aus den Angaben aus dem HTA-Toolkit und den anderen Dokumenten, die wir bisher hatten, nicht hinreichend hervorgeht, wie viele Patienten genau eingegangen sind. Dazu habe ich noch eine weitere Frage: Wenn Sie schon Daten für zwei Studien nachreichen, wäre es sinnvoll, die Ergebnisse getrennt pro Studie darzustellen, weil das eigentlich üblicherweise so gemacht wird, wenn man eine Metaanalyse durchführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Killer, bitte.

Herr Killer (Lilly): Die Angaben beziehen sich auf die Rücklaufquote, bezogen auf End of Treatment, über beide Studien hinweg gepoolt. Die Angabe der Wirksamkeitsdaten liegt, glaube ich, auch im CTD vor und die wurden in den Zulassungsdokumenten eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber trotzdem fehlen immer noch die Daten zur Teilpopulation der REACH, weil es die wahrscheinlich in CTD nicht gibt, wenn ich das richtig verstehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Weil das gerade so klingt, als würden wir nur die gepoolten Daten zeigen, das ist korrekt für die MID von 5. Das war aber vor dem Hintergrund, dass das IQWiG quasi anerkannt hat, dass wir uns die gepoolten Daten weiter anschauen werden. Wir hatten das im Modul ganz lege artis für alles gezeigt, für die REACH-1, die REACH-2 und gepoolt. Diese Daten liegen vor. Ich denke, das ist überhaupt kein Problem, wenn man die auch noch zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Grell.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch einmal zu den Folgetherapien zurück. Da gibt es sicherlich Unterschiede zwischen den beiden Studien aufgrund der klinischen medizinischen Weiterentwicklung. Es fällt aber noch etwas anderes auf, wozu ich gerne etwas gehört hätte. In der Studie REACH gibt es bei den Nachfolgetherapien, insbesondere was die systemischen Therapien anbetrifft – es sind ja nur systemische Therapien –, einen Unterschied in der Rate der Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen haben, zwischen den beiden Armen, der doch ungefähr 12 % betrifft und in einer etwas überraschenden Umkehrung, wie man es sonst so sieht. Es ist also hier ein relativ hoher Anteil von Folgetherapien im Interventions-Arm und ein niedriger im Vergleichs-Arm. Vielleicht könnten Sie das erklären, sowohl von der Firma als auch von Herrn Wörmann. Liegt das vielleicht daran, dass die Patienten im Interventions-Arm überhaupt in einem besseren Zustand waren, dass sie behandelt werden konnten? Sonst ist es meist, wenn ich so zurückblicke, genau umgekehrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schneider-Fresenius.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ich kann nur noch einmal darauf hinweisen, dass es zu Beginn der REACH 2010 eigentlich keine zugelassenen Optionen gab und somit sehr wenig Evidenz für irgendwelche Nachfolgetherapien. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die damals verwendeten Therapien, Chemotherapien zum Beispiel, überhaupt irgendeine Wirksamkeit haben. Bei der REACH-2 sind dann schon zusätzliche Therapien verfügbar gewesen, Immunonkologika zum Beispiel, TKIs. Die sind dann auch häufiger eingesetzt worden. Da war es balanciert. Wir haben für die gepoolte Population diese Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben geschaut, ob es einen Einfluss auf das OS gab, wenn man die Nachfolgetherapien durch Zensierung bei Beginn der Folgetherapien ausschließt. Wir haben keinen Unterschied gesehen. Die Hazard Ratio ist fast identisch. Wir glauben nicht, dass das irgendeinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Wir haben diese erheblichen Endpunkte im Überleben beim PFS in der gepoolten Population, und das ist aus unserer Sicht auch konsistent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Wenzel, dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn ich mir die Tabelle hier anschau, finden wir im Anhang, auch in der IQWiG-Bewertung dargestellt, da sieht man dann aber auch, wenn man sich die REACH-2 anschaut, wenn man sich nur auf die zielgerichteten und Folgetherapien mit einem Wirksamkeitsnachweis beschränkt – das sind hier Nivolumab und Regorafenib –, ist die Rate beim Interventions-Arm deutlich höher als im Vergleichs-Arm. Diese Diskrepanz bleibt auch bestehen, vor allem, wenn man denkt: Ja, okay, Chemotherapien sind vielleicht hier nicht so bewertbar, Cisplatin oder so, weil es überhaupt keinen Wirksamkeitsnachweis gibt. Aber auch bei denen, wo wir ihn haben, ist dieser Unterschied vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube in der Tat, dass das ein Phänomen der schlechten Prognose der Patienten ist. Bei den Patienten, die nicht in dem Placebo-Arm gelandet waren und nicht intensiv behandelt wurden, vielleicht eine gewisse Zeit damit behandelt wurden, würde ich nur eine sehr schlechte Prognose haben, und klinisch sehen wir, dass die dekompensieren mit schlechter Lebensqualität. Deshalb haben wir auch auf der Lebensqualität herumgehackt. Es wäre gut, wenn die Daten gut publiziert werden, damit wir sie für alle verfügbar hätten, was bei diesen Patienten ein ganz wesentlicher Punkt ist. Deshalb glaube ich, das ist eine Selektion für Patienten, die gut ansprechen und dadurch eine bessere Prognose haben. Ich freue mich trotzdem, dass Sie Regorafenib und Nivolumab in diesem Kreis so positiv bewerten. Die Evidenz fehlt dafür. Ich muss trotzdem sagen: Für die Drittlinietherapie haben wir für kein Präparat beim HCC einen Nachweis einer Überlebenszeitverlängerung. Deshalb glaube ich nicht, dass es das Gesamtergebnis allein zugunsten von Ramucirumab verschiebt. Zumindest haben wir dafür keine Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider-Fresenius.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ganz kurz, weil es jetzt zweimal angesprochen wurde: Wir haben die Daten zum – –

(Das Mikrofon ist defekt.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat ziemlich lang gedauert, bis es kaputt ging.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ich hoffe, das kann ich mit einer guten Antwort wieder gutmachen. – Die Daten sind beim ESMO als Poster publiziert worden.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nicht full paper, deswegen!)

– Nicht full Paper. Es gibt eine Differenz in der Hauptpublikation. In „Lancet Oncology“ ist darauf hingewiesen, aber die detaillierten Daten haben wir als Kongresspublikation vorgelegt, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, ist ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, ist beantwortet!)

– Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Die Zulassung ist nicht beschränkt auf die Populationen, wie sie in den Studien waren. Ich habe mir die Frage gestellt: Haben wir überhaupt Patienten mit ECOG-2 in der

Secondline ohne hepatische Enzephalopathie mit praktisch keinen Nierenfunktionsstörungen? Würden Sie das als eine realistische Population in der Secondline ansehen, Herr Wörmann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Problem bei allen Klassifikationen ist, dass es zu schematisch ist. Es gibt eine kleine Gruppe, die wir damit behandeln würden, ja, und die würden wir dann mit Ramucirumab und nicht mit Cabozantinib behandeln, wenn wir sie behandeln würden; aber es ist eine kleine Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Würden Sie auch Patienten mit Enzephalopathie behandeln oder nicht? Die waren ausgeschlossen, und das ist ja nicht so selten; und mit Varizen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die würden wir nicht behandeln.

Frau Dr. Grell: Auch die mit Varizen würden Sie nicht behandeln? Patienten mit Varizen mussten ausreichend vorbehandelt sein, stabil sein, und das ist eine nicht so seltene Todesursache in dieser Indikation.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht mehr so deutlich. Varizensklerosierung ist ein deutlich technisch gelöstes Rudiment mit vielen Punkten. Es ist oft nicht die schlechte Lebensqualität, die Dekompensation der Leberfunktion ist heute oft im Vordergrund, nicht mehr wie noch vor zehn, 15 Jahren die Blutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Grell? – Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Schneider-Fresenius, hatten Sie sich noch gemeldet.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Genau. – Ich wollte kurz noch etwas ergänzen. Frau Grell, Sie sprachen über Patienten, die sowieso von der Fachinformation her ausgeschlossen sind. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie sollten laut Fachinfo nicht mit Ramucirumab behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine ganz andere Frage zur Ätiologie der Leberzirrhose bzw. Lebererkrankung. Es gibt hier einen relativ hohen Anteil von Patienten, die ihr Leberzellkarzinom auf der Basis einer chronischen Hepatitis bekommen haben. Ist der Anteil derjenigen, die mit einem signifikanten vorherigen Alkoholgenuss aufgelistet sind, für Deutschland repräsentativ? Der ist nach meinem Gefühl relativ niedrig. Insofern wollte ich ganz gern wissen: Ist das repräsentativ, dass wir bei 50 % oder sogar darüber liegen? Ist das Leberzellkarzinom, das auf Basis einer Hepatitis entsteht, und auf Basis eines chronischen Alkoholabusus in der alkoholtoxischen Leberzirrhose, dass es um 25 % oder sogar niedriger liegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Peinlicherweise kann ich Ihnen das nicht beantworten. Das liegt an mehreren Gründen. Zum einen glaube ich, dass wir das wirklich nicht komplett wissen.

Weil in Deutschland die Hepatitistherapie im Gegensatz zu anderen Ländern so effektiv und voll durchgezogen wird, ändert sich das Spektrum zurzeit. Ob das jetzt schon für diese Patienten durchgreift, weiß ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Wenn man sich die Subgruppenanalysen bezüglich der Ätiologie ansieht, sehen wir den gleichen Effekt, unabhängig von der Ätiologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend eine Frage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das war eigentlich schon die Frage, auf die Sie jetzt geantwortet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Egal, ob Hepatitis oder Alkohol.

Frau Dr. Müller: Wir wollen ja davon ausgehen, dass bei einer alkoholischen Genese noch eine Menge anderer Probleme dazukommt, die vielleicht bei der Hepatitis nicht so dazukommen. Aber Sie haben schon geantwortet, dass sich in dieser Studie keine Effektmodifikation zeigt. Haben Sie das auch vorgelegt? Ich habe es jetzt nicht. Danke.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Das ist Teil des sehr umfassenden Dossiers, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Weitere Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich brauche eine Information, wann Sie die von Ihnen erwähnten Kontraindikationen in die Fachinformation aufgenommen haben, weil ich die nicht finde. Sie haben gesagt, diese Patienten mit hepatischer Enzephalopathie und Patienten mit Ösophagusvarizen sollten nicht behandelt werden. Ich lese das in Ihrer mir zur Verfügung stehenden Fachinformation nicht, sondern hier steht: Bei Tumorbeteiligung an großen Gefäßen. Da reden wir von zwei unterschiedlichen Dingen. Also haben Sie das neu aufgenommen. Wann ist das denn passiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider-Fresenius.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Die Varizen sind nicht explizit erwähnt und ausgenommen. Wenn sie bekannt sind, sollte zum Beispiel endoskopisch abgeklärt werden, dass das Blutungsrisiko eingeschätzt werden kann. Im Zweifel werden diese Patienten nicht mit Ramucirumab behandelt. Meist ist es nicht bekannt. Es kann in den wenigen Fällen auch auftreten. Die hepatische Enzephalopathie ist als Warnhinweis aufgenommen. Auch da ist klar, dass Patienten mit einer zugrunde liegenden Lebererkrankung ein erhöhtes Risiko haben, und mit fortschreitender Lebererkrankung steigt das Risiko hepatischer Enzephalopathie. Die Patienten waren in der Studie ausgeschlossen. Ich denke, es ist für den Behandler klar, dass das eine Population ist, bei der die Patienten sehr vorsichtig und vor allem individuell betrachtet werden müssen, ob sie für eine Therapie infrage kommen und wie das Risiko für die Patienten eingeschätzt wird, dass sich die verschlimmert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Schymura und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Nur ganz kurz ergänzend: Ich kann es nicht klinisch interpretieren, aber wir hatten in der REACH-2-Studie stabile Patienten mit Ösophagusvarizen, 13 Stück in

der Ramucirumab eingeschlossen und vier bei BSC. Wenn wir uns die TAE > Grad 3 anschauen, dann sind in 1,9 % im Ramucirumab-Arm welche aufgetreten und 3,6 % im Placebo-Arm. Ich möchte natürlich nicht sagen, dass Ramucirumab Ösophagusvarizenschutzend ist, aber wir konnten zumindest kein Signal entdecken, das zu einem höheren Schaden führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur, weil es vielleicht falsch übergekommen ist: Die Erfassung der portalen Hypertension einschließlich Ösophagusvarizen und Hämorrhoiden gehört durchaus zum Standard der Erfassung von Patienten mit Leberzirrhose und damit der Risikofaktoren. Das ist auch in den Leitlinien so festgehalten. Die 13 „Stück“, die in den Studien aufgeführt worden sind, zeigen, dass das erhoben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gerne noch einmal etwas zu den spezifischen UEs fragen. Sie sind bislang darauf eingegangen, warum sie insgesamt als nicht so bedeutsam betrachtet werden bzw. das vorwiegende UEs sind. Es gibt aber einige, die mich ein wenig überraschen, auf die ich mir nicht so richtig einen Reim machen kann. Das sind die Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, die ausschließlich im Interventions-Arm auftreten. Vielleicht könnten Sie erläutern, was das eigentlich ist und wie man das erklären kann. Und dann: Das ist zwar nicht so eine wahnsinnig wichtige Aussage, weil es hier vom Schweregrad eine UE ist, trotzdem kann ich es mir nicht so richtig erklären: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, wo sich für Ramucirumab auch ein Nachteil zeigt, wie man den erklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das? – Bitte schön, Herr Schneider-Fresenius.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Diese Inbalance bezüglich der Geschlechtsorgane ist primär dadurch zu erklären, dass wir bei männlichen Patienten eine deutlich höhere Rate von Gynäkomastie in den Studien beobachtet haben. Gynäkomastie ist eine Nebenwirkung der Lebergrunderkrankung, der Zirrhose, tritt da auch häufiger auf. Wir haben zusätzlich noch einen sehr hohen Einsatz eines Medikamentes, Spironolacton, das auch diese Nebenwirkung hervorrufen kann. Ich habe mich im Vorfeld noch einmal mit einem Experten ausgetauscht, der mir bestätigt hat, dass das tatsächlich unter Spironolacton auftritt, dass das keine Belastung für den Patienten darstellt, keine Schmerzen verursacht, und in der Regel auch reversibel ist. Da sehen wir keine Beeinträchtigung für die individuellen Patienten.

Der zweite Punkt: Das ist eine konsolidierte Kategorie, die sich aus vielen Einzelevents zusammensetzt. Ich habe, ehrlich gesagt, jetzt keine Übersicht über die Einzelevents. Ich erinnere mich aber, dass es keine herausstechenden Unterschiede gab, die diese Inbalance erklären könnten. Ich glaube, es ist mehr ein zufälliger Effekt auf verschiedenen Einzelevents aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Wenzel? – Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie haben erläutert, warum es bei der Grunderkrankung auftritt, aber es tritt häufiger unter Ramucirumab auf. Sie haben gesagt,

primär Gynäkomastie, was auch nachvollziehbar ist. Wie ist denn die Erfahrung, Herr Wörmann, aus der Klinik mit Gynäkomastie unter Ramucirumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gynäkomastie gehört zur Leberzirrhose. Klinisch fällt uns das nicht auf. Das ist auch nicht von unseren Experten angemerkt. Es ist eine typische Komplikation der Leberzirrhose, durchaus belastend für die Patienten, aber es steht nicht im Vordergrund. Das ist jetzt eher als zufälliger Befund interpretiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, können Sie aus Ihrer Sicht die zurückliegende knappe Stunde noch einmal bewerten.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Die Diskussion startete mit dem Punkt: Fassen wir die Daten zusammen oder müssen wir sie einzeln betrachten? Ich glaube, aus der Diskussion ist klargeworden, dass die Daten robust sind. Wenn man das Gesamtüberleben anschaut, insbesondere auch im weiteren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven, ist es gerechtfertigt, die gepoolten Analysen zu berücksichtigen und damit die 3,1 Monate ins Feld zu führen, insbesondere unter Berücksichtigung dessen, dass die Patienten unter Best Supportive Care nur noch sechs Monate leben, sprich: 50 % Verlängerung, sodass auf die Daten und die eingeschlossenen Patienten, die wir untersucht haben, das zutrifft, was die Kliniker bestätigen: Die Studien bilden das ab, was in der Klinik gesehen wird, was in der Klinik behandelt werden muss. Den Patienten geht es schlecht. Die Beteiligung der Leberfunktion ist ein bedeutsamer Aspekt, der betrachtet und beachtet werden muss, sodass Ramucirumab für diese Patienten, seitdem wir es zugelassen haben, eine tatsächlich gute Alternative ist, um die verbleibende Zeit für die Patienten so stabil wie möglich zu ermöglichen.

Die Diskussion um die Lebensqualität, um die Symptomskalen haben wir ebenfalls geführt. Auch da, glaube ich, gab es Einigkeit, dass die Nachauswertungen die Effekte bestätigt haben: geringere Symptomlast, geringere Gewichtsverluste, geringere Schmerzen bei den Patienten. Auch das ist bedeutsam. Die Hypertonie haben wir angesprochen, sie ist gut beherrschbar. Das, was wir gerade diskutiert haben, sind Zufallseffekte. Insgesamt ist Ramucirumab gut verträglich, also in der Gesamtschau eine gute Therapiealternative, und wir sehen wie am Anfang schon erwähnt auf der Basis der gepoolten Daten den erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Herr Wörmann, Sie haben es gesagt: Wir haben von erheblich bis eins auf Ihrer Skala eine relative Bandbreite, die wir im Lichte dieser Anhörung mit Leben füllen müssen und bei der wir uns eine abschließende Meinung bilden können und auch bilden müssen. Herzlichen Dank, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-157-z Ramucirumab

Stand: August 2019

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

Ramucirumab

[zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms nach vorheriger Sorafenib-Therapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommen.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Cabozantinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2019
- Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, Stand: 20. Juli 2017
- Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYX™	<u>Leberzellkarzinom (hepatocellular carcinoma, HCC)</u> CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
Mitomycin L01DC03 (generisch)	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 Leberzellkarzinom
Regorafenib ¹ L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: [...] – hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	<u>Leberzellkarzinom</u> Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

¹ Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-157-z (Ramucirumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. August 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	7
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	41
Referenzen	43

Abkürzungsverzeichnis

ADI-PEG 20	Polyethylene Glycol-Arginine Deiminase
AE/s	Adverse Event/s
AFP	Alpha Fetoprotein
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	potentiell vorliegende Mutation
BSC	Best Supportive Care
c-KIT	potentiell vorliegende Mutation
CI	Confidence Interval
cTACE	Conventional Transarterial Chemo-Embolization
DCR	Disease Control Rate
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DR	Discontinuation Rate
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLT-3	Fms Like Tyrosine Kinase 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAIC	Hepatic Artery Infusion Chemotherapy
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepato Cellular Carcinom

HFSR	Hand-Foot Skin Reaction
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune Checkpoint Inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KLCA	Korean Liver Cancer Association
KPGRC	Korea Practice Guideline Revision Committee
LL	Leitlinie/n
LoE	Level of Evidence
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NA	Not Available
NCC	National Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta Analyses
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
OSS	Objective Response Rate
PDGFR/- β	Platelet-Derived Growth Factor Receptors
PFS	Progression-Free Survival
RCT	Randomised Controlled Trial
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
RFA	Radiofrequency Ablation
RR	Relatives Risiko
SAE/s	Serious Adverse Event/s
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SR	Systematischer Review
TACE	Transarterial Chemo-Embolization
TRIP	Turn Research Into Practice Database
TTP	Time-To-Progression
VEGF-2	Vascular Endothelial Growth Factor-2
VEGFR/VE GF receptor	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization
yr	Year

1 Indikation

Zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms nach vorheriger Sorafenib-Therapie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hepatozelluläres Karzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.07.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1469 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 13 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [5].

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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

Anwendungsgebiet

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2017 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms

Fazit

- I. Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulärem Karzinom“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
 - II. Es werden Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der in Abschnitt I genannten Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V eingeleitet.
 - III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Abschnitt II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.
-

G-BA, 2009 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) – in der Fassung vom 16. Juli 2009 zuletzt geändert am 20. Juli 2017

Siehe auch:

- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms – 16.07.2009 [4]
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC): Verlängerung der Gültigkeitsdauer – 27.11.2015 [6]
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) – 20.07.2017 [7]

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

(3) ¹Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. ²Die Vorgaben beruhen auf Expertenaussagen und fachlichen Empfehlungen. ³Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. ⁴Als inoperable Patientinnen und Patienten gelten dabei auch die Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zu erwarten ist. ⁵Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen interventionellen Methoden sowie die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

(4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.

§ 2 Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt in Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der Strahlentherapie mit Protonen alleine oder in Kombination bei der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Bakouny Z et al., 2019 [3].

Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The aim of this NMA of RCTs was to synthesize and compare the efficacy and safety of the secondline treatments of advanced HCC.

Methodik

Population:

patients: adults aged 18 years or above, diagnosed with advanced HCC (not amenable to surgical management with curative intent), and who had been previously treated with sorafenib

Intervention:

systemic therapies, which could include chemotherapy, targeted therapy, immune therapy, or any combination of these agents.

Komparator:

systemic therapy, supportive care, placebo, any combination of these agents, or no intervention

Endpunkte:

OS, progression-free survival (PFS), the rate of grade 3 to 5 adverse events, and the rate of discontinuation of therapy due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

An independent review of the published articles in PubMed/Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, European Society for Medical Oncology (ESMO) meeting abstracts, American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting abstracts, and clinical trial registries (Clinicaltrials.gov and International Clinical Trials Registry Platform of WHO) was conducted from inception until May 1, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

13 included studies with 5076 patients from 26 arms

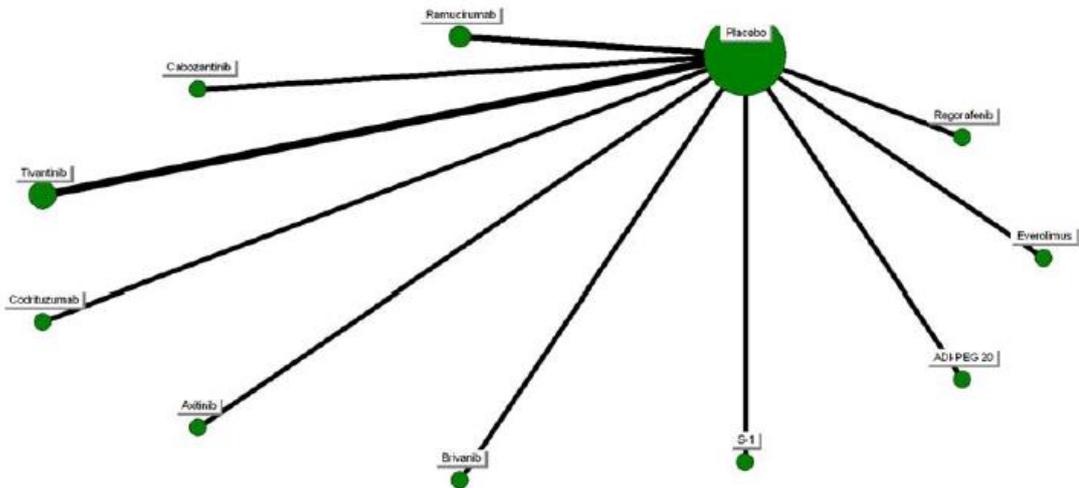


FIGURE 2. Network plot for the analysis of the overall survival and progression-free survival outcomes. [full color](#) [online](#)

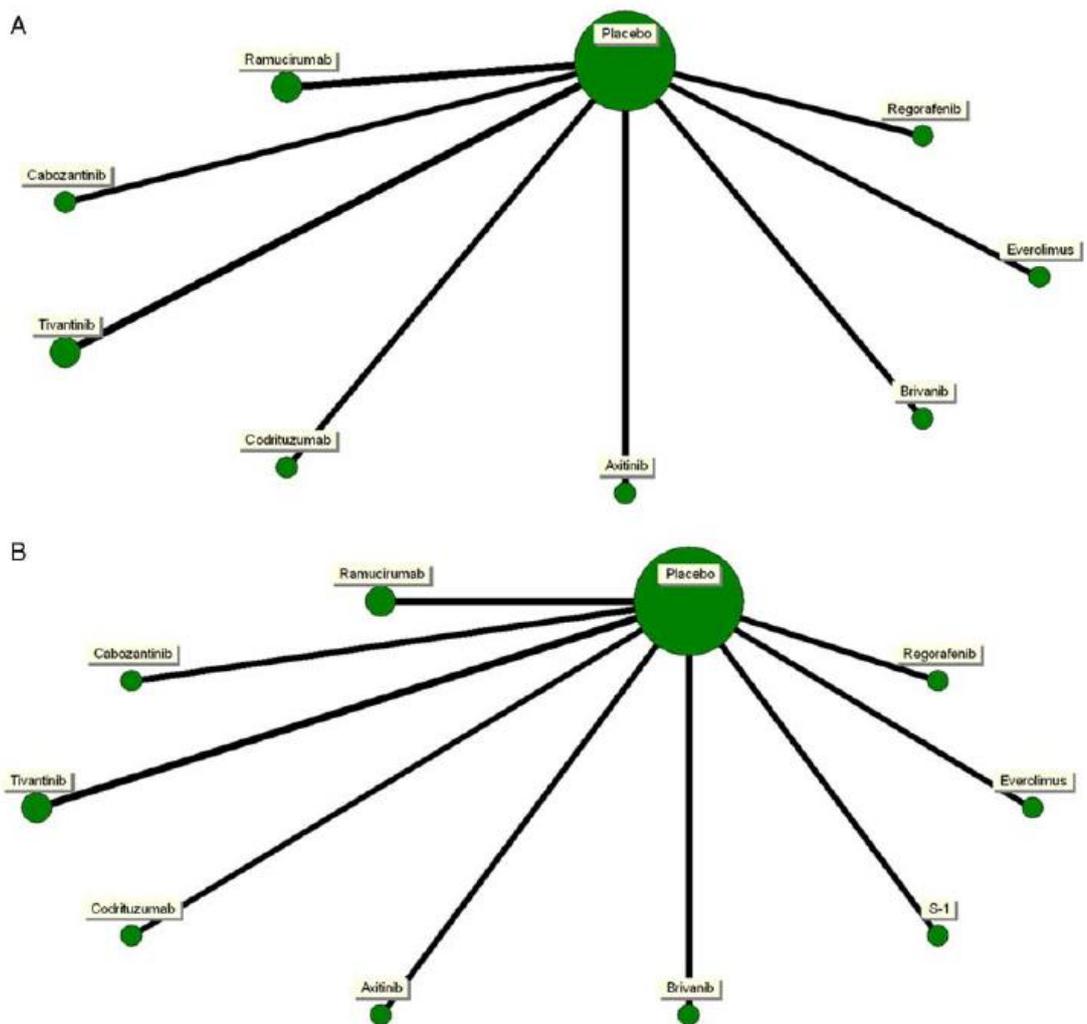


FIGURE 3. Network plot for the analysis of the rate of grade 3 to 5 adverse events (A) and rate of discontinuation of treatment due to adverse events (B). [full color](#) [online](#)

Charakteristika der Population:

TABLE 1. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials of Second-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

References	Study Name	Ph	N	Experimental Arm (A)	N (A)	Control Arm (B)	N (B)
Zhu et al ¹⁰	REACH 2	3	292	Ramucirumab	197	Placebo	95
Rimassa et al ¹⁷	Metiv-HCC	3	340	Tivantinib	226	Placebo	114
Abou-Alfa et al ²²	NCT01287585	3	635	ADI-PEG 20	424	Placebo	211
Abou-Alfa et al ⁸	CELESTIAL	3	707	Cabozantinib	470	Placebo	237
Bruix et al ⁷	RESORCE	3	591	Regorafenib	397	Placebo	194
Kudo et al ²¹	S-CUBE	3	334	S-1	223	Placebo	111
Kobayashi et al ¹⁹	JET-HCC	3	195	Tivantinib	134	Placebo	61
Abou-Alfa et al ²⁰	NCT01507168	2	185	Codrituzumab	125	Placebo	60
Kang et al ¹⁸	NCT01210495	2	202	Axitinib	134	Placebo	68
Zhu et al ⁹	REACH	3	568	Ramucirumab	283	Placebo	285
Zhu et al ¹⁵	EVOLVE-1	3	546	Everolimus	362	Placebo	184
Santoro et al ¹⁴	NCT00988741	2	107	Tivantinib 240 mg	33	Placebo	36
				Tivantinib 360 mg	38	Placebo	36
Llovet et al ¹⁶	BRISK-PS	3	395	Brivanib	263	Placebo	132

A indicates experimental arm; ADI-PEG 20, pegylated arginine deiminase 20; B, control arm; N, number of patients; Ph, phase.

TABLE 2. Efficacy and Safety Endpoints of the Included Randomized Controlled Trials of Second-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

References	Experimental Arm (A)	PFS (A) (mo)	PFS (B) (mo)	HR (95% CI)	ORR (A) (%)	ORR (B) (%)	OS (A) (mo)	OS (B) (mo)	HR (95% CI)	Grade 3-5 AE (A) (%)	Grade 3-5 AE (B) (%)	DR (A) (%)	DR (B) (%)
Zhu et al ¹⁰	Ramucirumab	2.8	1.6	0.45 (0.34-0.60)	4.6	1.1	8.5	7.3	0.71 (0.53-0.95)	58.9	44.2	10.7	3.2
Rimassa et al ¹⁷	Tivantinib	2.1	2	0.96 (0.75-1.22)	0	0	8.4	9.1	0.97 (0.75-1.25)	55.6	55.3	12	10
Abou-Alfa et al ²²	ADI-PEG 20	2.6	2.6	1.18 (0.96-1.34)	0.2	2.8	7.8	7.4	1.02 (0.85-1.23)	NA	NA	NA	NA
Abou-Alfa et al ⁸	Cabozantinib	5.2	1.9	0.44 (0.36-0.52)	4	0.4	10.2	8	0.76 (0.63-0.92)	68	36	1.2	0.4
Bruix et al ⁷	Regorafenib	3.4	1.5	0.43 (0.35-0.52)	7	3	10.7	7.9	0.61 (0.50-0.75)	67	39	10	4
Kudo et al ²¹	S-1	2.63	1.38	0.60 (0.46-0.77)	5.4	0.9	11.1	11.2	0.86 (0.67-1.10)	NA	NA	19.2	5.4
Kobayashi et al ¹⁹	Tivantinib	2.8	2.3	0.72 (0.51-1.02)	NA	NA	9.9	8.5	0.85 (0.59-1.22)	NA	NA	NA	NA
Abou-Alfa et al ²⁰	Codrituzumab	2.6	1.5	0.97 (0.67-1.39)	0.8	0	8.7	10	0.96 (0.65-1.41)	25.6	31.7	3.2	5
Kang et al ¹⁸	Axitinib	3.6	1.9	0.62 (0.44-0.87)	9.7	2.9	12.7	9.7	0.91 (0.65-1.27)	82	38	29	12
Zhu et al ⁹	Ramucirumab	2.8	2.1	0.63 (0.52-0.75)	7	<1	9.2	7.6	0.87 (0.72-1.05)	36	29	10	3
Zhu et al ¹⁵	Everolimus	3	2.6	0.93 (0.75-1.15)	2.2	1.6	7.6	7.3	1.05 (0.86-1.27)	70.9	52.2	16.6	7.6
Santoro et al ¹⁴	Tivantinib 240 mg	1.5	1.4	0.67 (0.44-1.04)	3	0	6.6	6.2	0.90 (0.57-1.40)	34	39	18	22
	Tivantinib 360 mg	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—	—
Llovet et al ¹⁶	Brivanib	4.2	2.7	0.56 (0.42-0.76)	10	2	9.4	8.2	0.89 (0.69-1.15)	68	24	23	7

A indicates experimental arm; ADI-PEG 20, pegylated arginine deiminase 20; AE, adverse events; B, control arm; CI, confidence interval; DR, discontinuation rate; HR, hazard ratio; NA, not available; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

One of the 13 studies had incomplete outcome data and, for 3 studies (the 3 abstracts), the assessment for incomplete outcome data was not possible, 2 studies selectively reported their results but all 13 studies were randomized, had adequate allocation concealment, had adequate blinding of participants and personnel, and had adequate blinding of outcome assessment.

Studienergebnisse:

- OS

[...] global treatment effects on OS [...] are represented in Figure 4A. On global estimates of treatment effect, regorafenib (HR =0.60, 95% CI= 0.44-0.81) and cabozantinib (HR =0.72, 95% CI= 0.55-0.95) were found to significantly prolong OS compared with everolimus. All other treatments tended to prolong OS compared with everolimus, although none of these treatments reached the threshold for statistical significance.

- PFS

[...] global treatment effects on PFS [...] are represented in Figure 4B. On global estimates of treatment effect, regorafenib (HR =0.46, 95% CI= 0.35-0.62), cabozantinib (HR =0.47, 95% CI= 0.36-0.63), brivanib (HR= 0.60, 95% CI= 0.42-0.87), ramucirumab (HR= 0.62, 95% CI= 0.41-0.92), and S-1 (HR=0.65, 95% CI=0.46-0.90) were found to significantly prolong PFS compared with everolimus. Axitinib and tivantinib tended to prolong PFS compared with everolimus, whereas codrituzumab, placebo, and pegylated arginine deiminase 20 tended to

decrease PFS, although none of these treatments reached the threshold for statistical significance.

- Grade 3 to 5 Adverse Events

[...] global treatment effects on the rate of grade 3 to 5 adverse events [...] are represented in Figure 4C. On global estimates of treatment effect, axitinib (OR= 7.43, 95% CI =3.85-14.36), brivanib (OR=6.73, 95% CI =4.18-10.83), cabozantinib (OR= 3.78, 95% CI= 2.72-5.25), regorafenib (OR =3.18, 95% CI =2.22-4.54), everolimus (OR=2.23, 95% CI=1.54-3.22), and ramucirumab (OR= 1.51, 95% CI= 1.13-2.01) were found to be associated with a significantly increased rate of grade 3 to 5 adverse events compared with placebo. Tivantinib and codrituzumab tended to be associated with a decreased rate of grade 3 to 5 adverse events, although both treatments did not reach the threshold for statistical significance.

- Discontinuation of Treatment due to Adverse Events

[...] global treatment effects on the rate of discontinuation of treatment due to adverse events [...] are represented in Figure 4D. On global estimates of treatment effect, S-1 (OR =4.16, 95% CI= 1.71-10.12), brivanib (OR=3.97, 95% CI= 1.92-8.22), ramucirumab (OR= 3.60, 95% CI= 1.86-6.97), axitinib (OR =3.00, 95% CI= 1.32-6.81), regorafenib (OR=2.67, 95% CI= 1.21-5.87), and everolimus (OR=2.42, 95% CI =1.31-4.46) were found to be associated with a significantly increased rate of discontinuation of treatment due to adverse events compared with placebo. Cabozantinib and tivantinib tended to be associated with an increased rate of discontinuation of treatment due to adverse events, whereas codrituzumab tended to be associated with a decreased rate of treatment discontinuation due to adverse events compared with placebo, although none of these treatments reached the threshold for statistical significance.

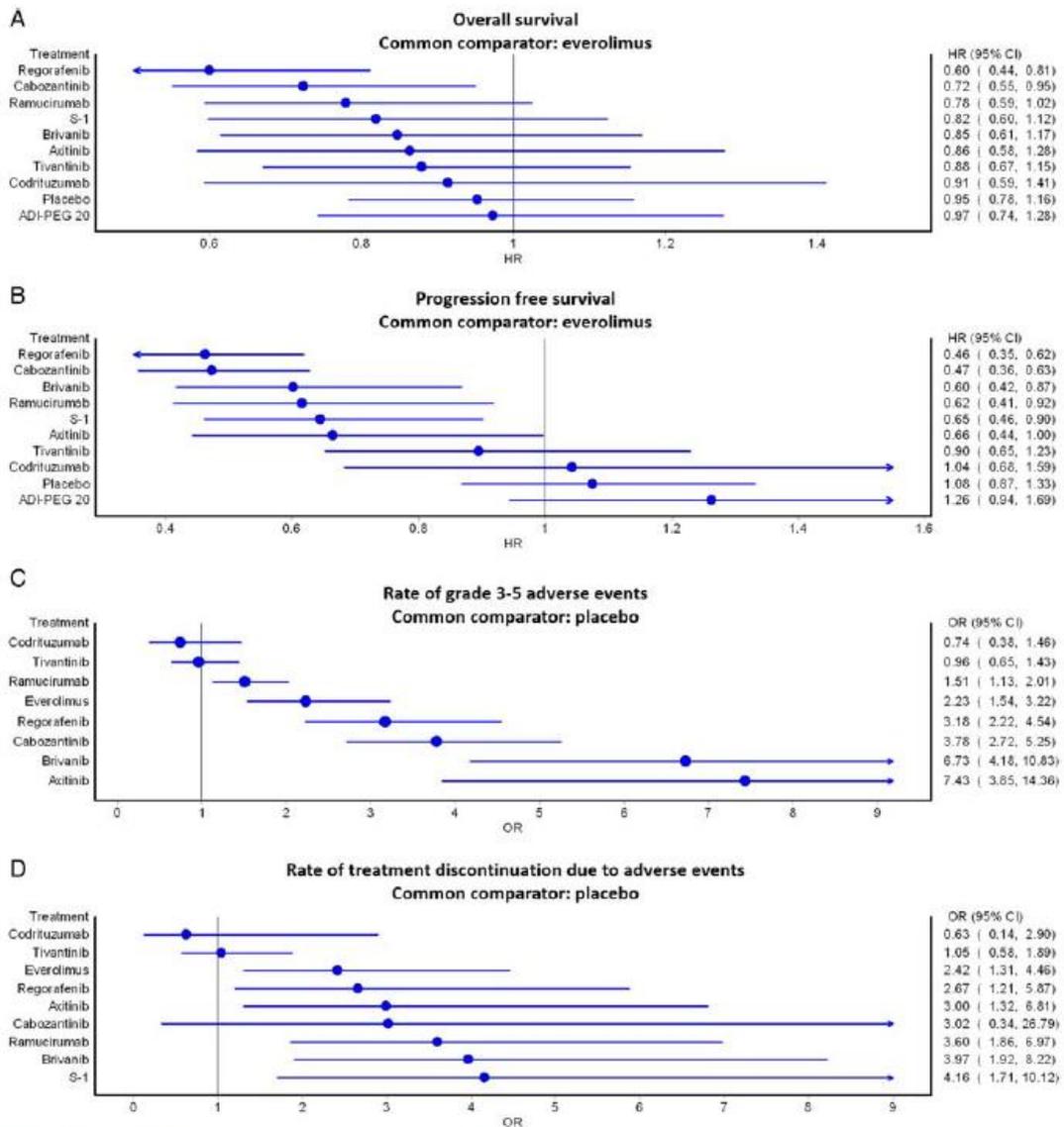


FIGURE 4. Forest plot for the analysis of OS (A), PFS (B), the rate of grade 3 to 5 adverse events (C), and the rate of treatment discontinuation due to adverse events (D). For OS (A) and PFS (B), everolimus is the common comparator with a treatment effect of 1. For the rate of grade 3 to 5 adverse events (C) and the rate of treatment discontinuation due to adverse events (D), placebo is the common comparator with a treatment effect of 1. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The emergence of these novel treatment options has revolutionized the management of advanced HCC after the failure of frontline treatment. However, the phase III trials of the experimental regimens had only been compared with placebo and not head-to-head. In this systematic review and NMA, regorafenib was shown to confer the greatest OS benefit, which was maintained across patient subgroups, and had a relatively well-tolerated safety profile compared with other agents in this setting. Cabozantinib may be the best alternative for patients who had been previously intolerant to sorafenib. It remains essential to compare these results with that of ICI, in particular, nivolumab and pembrolizumab, which have shown promising results in early-phase trials.

Kommentare zum Review

Es liegen keine Informationen zu den AFP-Werten der einzelnen Studien vor. Folgende im hier diskutierten SR aufgeführte Arzneimittel sind für das relevante AWG **nicht** zugelassen:

- ADI-PEG 20
- Axitinib
- Brivanib
- Codrituzumab
- Everolimus
- S-1
- Tivantinib

Nicht aufgeführt, da Auftragsgegenstand:

- Ramucirumab

Folgende, in der vorliegenden LL diskutierten Studien zu zugelassenen AM werden ebenso in anderen innerhalb der Evidenzsynopse aufgeführten SRs und LL behandelt:

- CELESTIAL trial in NCCN, 2019 [13] und Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11].
- RESORCE trial in Kim JH et al., 2017 [10], NCCN, 2019 [13] und Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11]

Referenzen innerhalb des SR

siehe Table 1 (S. 11)

Kim JH et al., 2017 [10].

Molecular targeted agents as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and review

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- Abdel-Rahman O et al., 2015 [1]. Second line systemic therapy options for advanced hepatocellular carcinoma; a systematic review
- Li X et al., 2017 [12]. Efficacy of anti-VEGF agents in the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review

Fragestellung

With more understanding of molecular mechanisms of pathogenesis, several novel targeted agents have been investigated in advanced HCC. Recently, a phase III placebo-controlled RESORCE trial reported that regorafenib significantly improved OS of patients with sorafenib refractory HCC. However, there has been a debate as to whether targeted agents can produce survival advantage in patients with advanced HCC previously treated with sorafenib. We performed this meta-analysis of randomized trials and reviewed clinical outcomes of molecular targeted agents as a second-line treatment for advanced HCC.

Methodik

Population:

patients with advanced HCC, pretreated with sorafenib

Intervention:

Molecular targeted agents:

- Brivanib
- Tivantinib
- Everolimus
- Axitinib
- Ramucirumab
- Regorafenib

Komparator:

Placebo

Endpunkt:

- OS
- TTP

(siehe „Kommentare zum Review“)

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, Google Scholar and Cochrane Library up to 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

k. A.

(siehe „Kommentare zum Review“)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

6 (2388 patients)

Charakteristika der Population:

siehe „Table 1“

Qualität der Studien:

k. A.

(siehe „Kommentare zum Review“)

Studienergebnisse:

Die Auswertung (Metaanalyse) erfolgte für alle Wirkstoffe gemeinsam, so dass das Ergebnis der Metaanalyse hier nicht dargestellt wird. Im zitierten/übernommenen Text wird nur auf die in Deutschland zugelassenen Substanzen eingegangen (hier: Regofarinib).

Table 1: Summary of the six randomized studies comparing a targeted agent and placebo in second-line treatment setting for advanced hepatocellular carcinoma

First author (yr) Study	Phase	First-line Treatment	Treatment	Primary endpoint	No. of patients	ORR	Incidence of ≥ Gr 3 AEs	Median TTP (mo)	HR for TTP (95% CI) <i>P</i>	Median OS (mo)	HR for OS (95% CI) <i>P</i>
Llovet (2013) BRISK-PS	III	Sorafenib	Brivanib Placebo	OS	263 132	10% 2%	68% 38%	4.2 2.7	0.56 (0.42–0.76) <i>P</i> < 0.001	9.4 8.2	0.89 (0.69–1.15) <i>P</i> = 0.3307
Santoro (2013) APR 197-215	II	Sorafenib (103) Sunitinib (4)	Tivantinib Placebo	TTP	71 36	1% 0%	59% 9%	1.6 1.4	0.64 (0.43–0.94) <i>P</i> = 0.04	6.6 6.2	0.90 (0.57–1.40) <i>P</i> = 0.63
Zhu (2014) EVOLVE-1	III	Sorafenib	Everolimus Placebo	OS	362 184	2.2% 1.6%	71% 52%	3.0 2.6	0.93 (0.75–1.15) <i>P</i> = 0.01	7.6 7.3	1.05 (0.86–1.27) <i>P</i> = 0.68
Kang (2015)	II	Sorafenib (182)	Axitinib Placebo	OS	134 68	NA	82% 38%	3.6 1.9	0.62 (0.44–0.87) <i>P</i> = 0.004	12.7 9.7	0.91 (0.65–1.27) <i>P</i> = 0.287
Zhu (2015) REACH	III	Sorafenib	Ramucirumab Placebo	OS	283 282	6.7% 0.7%	41% 32%	2.8 2.1	0.63 (0.52–0.75) <i>P</i> < 0.0001	9.2 7.6	0.87 (0.72–1.05) <i>P</i> = 0.14
Bruix (2017) RESORCE	III	Sorafenib	Regorafenib Placebo	OS	379 194	10% 4%	67% 39%	3.2 1.5	0.44 (0.36–0.55) <i>P</i> < 0.0001	10.6 7.8	0.63 (0.50–0.79) <i>P</i> < 0.0001

TTP, time-to-progression; OS, overall survival; ORR, overall response rate; Gr, grade; AEs, adverse events; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

- On April 27, 2017 the FDA approved the use of regorafenib for patients with advanced HCC who have been previously treated with sorafenib. Regorafenib is an oral multi-kinase inhibitor that blocks VEGFR, PDGFR, RET, c-KIT, BRAF, and fibroblast growth factor receptor (FGFR). The approval was based on the RESORCE study of 573 patients with documented disease progression following sorafenib [10]. Patients were randomly allocated to receive regorafenib 160 mg orally once daily plus best supportive care (BSC) or matching placebo with BSC for the first 21 days of each 28-day cycle. The drug significantly increased OS (median 10.6 vs. 7.8 months, HR = 0.63, 95% CI: 0.50–0.79, *P* < 0.0001) and progression-free survival (PFS) (median 3.1 vs. 1.5 months, HR = 0.46, 95% CI: 0.37–0.56, *P* < 0.0001) compared with placebo. The common adverse events observed in 20% or more of patients included pain, handfoot skin reaction, fatigue, diarrhea, decreased appetite, hypertension, infection, dysphonia, elevated bilirubin, fever, mucositis, weight loss, rash, and nausea.
- In the subgroup analysis of the phase III REACH trial, patients with elevated baseline levels of serum alpha-fetoprotein (AFP ≥ 400 ng/mL), an adverse prognostic marker, benefited from ramucirumab (median OS 7.8 vs. 4.2 months, HR = 0.67, 95% CI: 0.51–0.90, *P* = 0.0059) [15].

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis indicates that molecular targeted agents have a potential to improve prognosis after failure of first-line treatment with sorafenib in patients with advanced HCC.

Kommentare zum Review

Das SR weist einige methodische Mängel auf. So sind z. B. der Recherchezeitraum unvollständig und die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien nicht angegeben. Endpunkte sind nicht präspezifiziert. Drei, der sechs in das hier diskutierte SR eingeschlossene Studien, sind innerhalb eines anderen SR mit Hilfe der Jadad five-item scale bewertet worden (siehe „Ähnliche Reviews zu dem Thema“, [12]). Die Studien wurden mit folgenden Jadad Scores bewertet:

- Kang YK, et al. 2015 Jadad Score: 3

- Zhu AX, et al. 2015. (REACH) Jadad Score: 5
- Bruix J, et al. 2017 Jadad Score: 5

Weiterhin fehlen Angaben zur Dauer, Menge/ Dosierung der Vorbehandlung mit Sorafenib. Angaben zu AFP-Werten sind unvollständig und nur für eine Subgruppenanalyse einer Studie diskutiert (siehe „Studienergebnisse“). Aufgrund der insgesamt geringen Evidenz wurde dieses Review dennoch in die Evidenzsynopse aufgenommen.

Folgende im hier diskutierten SR aufgeführte Arzneimittel sind für das relevante AWG **nicht** zugelassen:

- Axitinib
- Brivanib
- Everolimus
- Tivantinib

Nicht aufgeführt, da Auftragsgegenstand:

- Ramucirumab

Bis auf die Studie von Santoro (2013) APR 197-215 werden alle hier diskutierten Studien auch im SR von Bakouny Z et al., 2019 [3] behandelt.

Folgende, in der vorliegenden LL diskutierten Studien zu zugelassenen AM werden ebenso in anderen innerhalb der Evidenzsynopse aufgeführten SRs und LL behandelt:

- RESORCE trial in Bakouny Z et al., 2019 [3], NCCN, 2019 [13] und Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11].

Referenzen innerhalb des SR

10. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, et al, and RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:56–66.
11. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3509–16.
12. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14:55–63.
13. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312:57–67.
14. Kang YK, Yau T, Park JW, Lim HY, Lee TY, Obi S, Chan SL, Qin S, Kim RD, Casey M, Chen C, Bhattacharyya H, Williams JA, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2015; 26:2457–63.
15. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, et al, and REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:859–70.

3.4 Leitlinien

NCCN, 2019 [13].

National Comprehensive Cancer Network; Version 2.2019 – March 6, 2019

Hepatobiliary Cancers

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers are the work of the members of the NCCN Hepatobiliary Cancers Guidelines Panel. The types of hepatobiliary cancers covered in these guidelines include: HCC, gallbladder cancer, and intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. Guidelines for HCC are consistent with those offered by the European Association for the Study of the Liver/European Organization for Research and Treatment of Cancer and the consensus statement from the 2009 Asian Oncology Summit.² However, some discrepancies exist regarding treatment and surveillance, largely due to geographical differences such as available resources. By definition, the NCCN Guidelines cannot incorporate all possible clinical variations and are not intended to replace good clinical judgment or individualization of treatments. Although not explicitly stated at every decision point of the guidelines, participation in prospective clinical trials is the preferred option for treatment of patients with hepatobiliary cancers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

vorher bestehende NCCN-Leitlinie;

- Repräsentativität des Gremiums unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nicht dargelegt (NCCN ist industriefinanziert);
- Systematische Suche dargelegt; Auswahl der Evidenz unklar; Bewertung teilweise dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz sind teilweise dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar; aktuelle Überprüfung in Arbeit.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in the field of hepatobiliary cancers published between August 26, 2016 and July 27, 2017, using the following search terms: (hepatocellular carcinoma) OR (liver cancer) OR (biliary tract cancer) OR (gallbladder cancer) OR (cholangiocarcinoma). The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes only peer-reviewed biomedical literature.³

LoE/ GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus

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.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3-Leitlinie. Hier fehlen unter anderem die Darstellung der Recherche, der Bewertungs- und Konsensbildungsprozess sowie die Regeln für die Überleitung der Evidenzbewertung in die Festlegung der Empfehlungsgrade. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde diese Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Folgende in der hier diskutierten LL aufgeführte Arzneimittel sind für das relevante AWG nicht zugelassen:

- Levantinib
- Nivolumab
- Pembrolizumab

Nicht aufgeführt, da Auftragsgegenstand:

- Ramucirumab

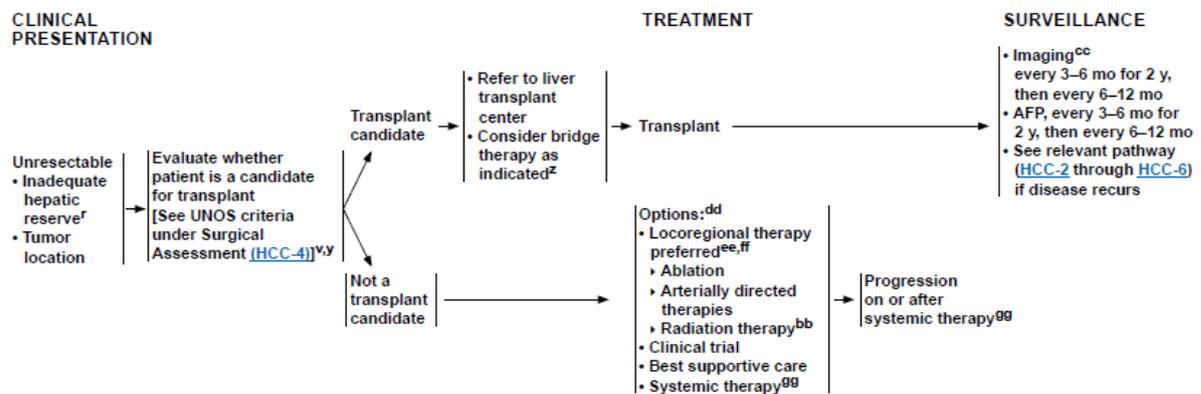
Folgende, in der vorliegenden LL diskutierten Studien zu zugelassenen AM werden ebenso in anderen innerhalb der Evidenzsynopse aufgeführten SRs behandelt:

- CELESTIAL trial in Bakouny Z et al., 2019 [3], NCCN, 2019 [13] und Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11].
- RESORCE trial in Bakouny Z et al., 2019 [3], Kim JH et al., 2017 [10] und NCCN, 2019 [13] und Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11]

Empfehlungen

Treatment Options

All patients with HCC should be carefully evaluated for the many available treatment options. It is important to reiterate that the management of patients with HCC is complicated by the presence of underlying liver disease. Furthermore, it is possible that the different etiologies of HCC and their effects on the host liver may impact treatment response and outcome. The treatment of patients with HCC often necessitates multidisciplinary care with the involvement of hepatologists, cross-sectional radiologists, interventional radiologists, transplant surgeons, pathologists, medical oncologists, and surgical oncologists, thereby requiring careful coordination of care.³⁵



^rSee [Child-Pugh Score \(HCC-C\)](#) and assessment of portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^vSee [Principles of Surgery \(HCC-D\)](#).

^yMazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-700.

^zMany transplant centers consider bridge therapy for transplant candidates. (See [Discussion](#)).

^{bb}Case series and single-arm studies demonstrate safety and efficacy of radiation therapy in selected cases. See [Principles of Locoregional Therapy \(HCC-E\)](#).

^{cc}Multiphasic abdominal/pelvic MRI or multi-phase CT scans for liver assessment are recommended. Consider chest CT. See [Principles of Imaging \(HCC-A\)](#).

^{dd}Order does not indicate preference. The choice of treatment modality may depend on extent/location of disease, hepatic reserve, and institutional capabilities.

^{ee}See [Principles of Locoregional Therapy \(HCC-E\)](#).

^{ff}Use of chemoembolization has also been supported by randomized controlled trials in selected populations over best supportive care. (Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171) and (Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739).

^{gg}See [Principles of Systemic Therapy \(HCC-F\)](#).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

- First-line systemic therapy
 - ▶ Preferred
 - ◊ Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)^{a,b,1,2}
 - ◊ Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)³
 - ▶ Other Recommended
 - ◊ Systemic Chemotherapy (category 2B)^c
- Subsequent-line therapy if disease progression:
 - ▶ Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{d,4}
 - ▶ Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{d,5}
 - ▶ Ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/mL only) (category 1)^{d,6}
 - ▶ Nivolumab (Child-Pugh Class A or B7)⁷
 - ▶ Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7)^{a,b} (after first-line lenvatinib^e)
 - ▶ Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only)⁸ (category 2B)

^aSee Child-Pugh Score ([HCC-C](#)) and assessment of portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^bCaution: There are limited safety data available for Child-Pugh Class B or C patients and dosing is uncertain. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. (Miller AA, Murry K, Owzar DR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805). The impact of sorafenib on patients potentially eligible for transplant is unknown.

^cThere are limited data supporting the use of FOLFOX, and use of chemotherapy in the context of a clinical trial is preferred. (Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 2013;31:3501-3508.)

^dThe data reflect use on or after sorafenib.

^eThere are no data to define optimal treatment for those who progress after lenvatinib, nor for the use of lenvatinib after sorafenib.

Second-line Therapy Following Sorafenib

Therapeutic agents are being assessed in patients with advanced HCC, particularly in those who had disease progression following treatment with sorafenib. The randomized, double-blind, placebo-controlled, international phase III RESORCE trial assessed the efficacy and safety of regorafenib in 573 patients with HCC and Child-Pugh A liver function who progressed on sorafenib.³⁸⁸ Compared to the placebo (median survival of 7.8 months), regorafenib (median survival of 10.6 months) improved OS (HR, 0.63; 95% CI, 0.50–0.79; $P < .001$), PFS (HR, 0.46; 95% CI, 0.37–0.56; $P < .001$), TTP (HR, 0.44; 95% CI, 0.36–0.55; $P < .001$), objective response (11% vs. 4%; $P = .005$), and disease control (65% vs. 36%; $P < .001$). Adverse events were universal among patients randomized to receive regorafenib ($n = 374$), with the most frequent grade 3 or 4 treatment-related events being hypertension (15%), hand-foot skin reaction (13%), fatigue (9%), and diarrhea (3%). Seven deaths that occurred were considered by the investigators to have been related to treatment with regorafenib. Based on the results of this trial, the FDA approved use of regorafenib in 2017 for patients with HCC who progressed on or after



sorafenib, and the panel recommends regorafenib as a category 1 option for this setting in patients with Child-Pugh A liver function.

Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, was assessed in the phase I/II nonrandomized multi-institution CheckMate 040 trial including 48 patients with advanced HCC in a dose-escalation phase and 214 patients in a dose-expansion phase.³⁸⁹ In patients treated with nivolumab 3 mg/kg, the objective response rate was 20% for patients in the dose-expansion phase and 15% for patients in the dose-escalation phase. The disease control rates were 64% and 58% for patients in these phases, respectively. Nine-month OS for patients in the dose-expansion phase was 74%. In the dose-escalation phase, 25% of patients had grade 3 or 4 treatment-related adverse events. In the dose-expansion phase, analyses of 57 patients without viral hepatitis who progressed following sorafenib showed a disease control rate of 61%. Median OS and 6-month OS rates for these patients were 13.2 months and 75%, respectively. Additional analyses from this trial showed a median duration of response of 17 months in sorafenib-naïve patients (n = 80) and 19 months in patients who had been previously treated with sorafenib (n = 182). Eighteen-month OS rates for these patients were 57% and 44%, respectively.³⁹⁰ Based on the results from the CheckMate 040 trial, the FDA approved use of nivolumab in 2017 for patients with HCC who progressed on or after sorafenib, and the panel recommends nivolumab for this setting in patients with Child-Pugh A or B7 liver function. CheckMate 459, a phase III RCT in which nivolumab is being compared to sorafenib as definitive treatment in patients with advanced HCC, is currently in process (NCT02576509).

Cabozantinib, a tyrosine kinase inhibitor, was assessed in the phase III randomized CELESTIAL trial including 707 patients with incurable HCC who have progressed on or after sorafenib, with 7.6% of the sample having received more than one line of previous treatment.³⁹¹ Median OS and PFS rates were significantly greater in patients randomized to receive



cabozantinib (10.2 months and 5.2 months, respectively), compared to patients randomized to receive a placebo (8.0 and 1.9 months, respectively), HR, 0.76; 95% CI, 0.63–0.92; $P = .005$ for OS; HR, 0.44; 95% CI, 0.36–0.52; $P < .001$ for PFS. Though the objective response rate was better in the cabozantinib arm than in the placebo arm ($P = .009$), this value was low, with a partial response having been reported in only 4% of patients who received cabozantinib (vs. 0.4% in patients who received a placebo).

In a phase III RCT, the effects of the VEGF receptor inhibitor ramucirumab were assessed as second-line therapy following sorafenib in patients with advanced HCC ($N = 565$).^{392,393} Though this regimen did not improve OS, median PFS (HR, 0.63; 95% CI, 0.52–0.75; $P < .001$) and time to tumor progression (HR, 0.59; 95% CI, 0.49–0.72; $P < .001$) were improved, relative to the placebo group. Analyses of patient-focused outcomes showed that deterioration of symptoms was not significantly different in patients randomized to receive ramucirumab, compared to the placebo group.³⁹³

Data from a phase II trial has demonstrated potential activity of axitinib and tolerability for patients with intermediate/advanced Child Pugh class A disease as a second-line therapy.³⁹⁴

Referenzen innerhalb der LL

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer* 2014;120:2824-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897995>.
3. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
4. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122:1312-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959385>.
5. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-1691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983565>.
6. Islami F, Miller KD, Siegel RL, et al. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin* 2017;67:273-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586094>.
7. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-1794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044939>.
8. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508101>.

35. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417044>.



388. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932229>.
389. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434648>.
390. Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau T, et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. *J Clin Oncol* 2017;35:4013. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/152902/abstract>.
391. Abou-Alfa G, Meyer T, Cheng A, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial. *ASCO GI Cancers Symposium*; 2018. Available at:
392. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095784>.
393. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *Eur J Cancer* 2017;81:17-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591675>.
394. Kang YK, Yau T, Park JW, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:2457-2463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386123>.

Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), 2019 [11].
2018 Korean Liver Cancer Association – National Cancer Center Korea Practice Guidelines for
the Management of Hepatocellular Carcinoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These guidelines are intended to provide useful clinical information and direction for all clinicians in charge of the diagnosis and treatment of HCC in Korea. It also provides specific and practical information for medical residents in training, specialists, and their instructors.

Internal Medicine

13. What is effective secondary targeted agent for patients who failed treatment with sorafenib?

- P: Patients who received sorafenib treatment for HCC but failed treatment
I: Regorafenib, nivolumab, cabozantinib
C: Conservative treatment
O: Survival rate

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Eingeschränkt repräsentatives Gremium: keine Patientenbeteiligung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche dargelegt; Systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz nur eingeschränkt ersichtlich;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nur teilweise dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz sind dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität gesichert: Regelmäßigkeit unklar.

The KPGRC selected sub-topics and clinical questions from four departments regarding the revision of the guidelines, reviewed the evidence of each item, and suggested recommendations through discussion with each subcommittee and the KPGRC.

Recommendation drafts were made through several intradepartmental meetings after the initial meeting of the KPGRC and three interdepartmental meetings attended by all members of the committee. The drafts were then thoroughly reviewed through several online discussions and three department head meetings. In addition to the integrity of the contents, methodological validity of the manuscript was also evaluated on the basis of the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II). The complete draft was then reviewed by the advisory board and through a public meeting and was modified further at the KPGRC department head meeting. The advisory board consists of nine clinical specialists in liver cancer. The guidelines made through this process were endorsed by the open meeting, board of directors of the KLCA, and the NCC.

The KLCA and NCC Korea will update part or all of these guidelines when new test methods, drugs, or treatments regarding HCC are developed and new significant research findings are

made, and thus revision of the guidelines is deemed necessary for promoting the national health of Korea. The schedule for this plan will be posted when necessary.

Recherche/Suchzeitraum:

The 2018 KPGRC collected and analyzed the Korean and international literature published on HCC since the announcement of the 2014 guidelines through a PubMed search for revisions of the guidelines based on latest updated evidence. Only English and Korean literature was searched, and the keywords included HCC and other keywords specific to related subtopics. The subtopics encompassed a wide range of clinically important items such as epidemiology, prevention, diagnosis, staging, treatment, and response assessment of HCC.

LoE/ GoR

Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Grade	Criteria
Quality of evidence	
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in estimate of clinical effect
Moderate (B)	Further research may change confidence in estimate of clinical effect
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on estimate of clinical effect
Strength of recommendation	
Strong (1)	Factors influencing strength of recommendation included the quality of evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption

Regarding quality of evidence, we excluded “very low quality (D)” in our guidelines for convenience, which was originally included in Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system and indicates that any estimate of effect is very uncertain. Evidence levels were downgraded if there was only abstract or there was poor quality or inconsistency between studies; levels were upgraded if there was large effect size.

Sonstige methodische Hinweise

Der spezifische AFP-Wert ≥ 400 ng/mL erfährt in dieser LL nur eingeschränkt Beachtung. Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3-Leitlinie. Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz wurde diese Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit des Versorgungskontextes bzw. der Versorgungspopulation ist fraglich, da:

„These guidelines are intended to provide useful clinical information and direction for all clinicians in charge of the diagnosis and treatment of HCC in Korea.“

und

„Many studies have been conducted and a substantial body of knowledge has been accumulated on diagnosis, staging, and treatment specific to Asia that shows different clinical behaviors of HCC from the West, especially in Korea; this has provided action plans and measures based on the new research findings.“

Folgende in der hier diskutierten LL aufgeführte Arzneimittel sind für das relevante AWG **nicht** zugelassen:

- Cytotoxic chemotherapy
- Hepatic arterial infusion chemotherapy

- Nivolumab

Nicht aufgeführt, da Auftragsgegenstand:

- Ramucirumab

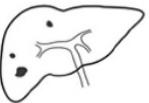
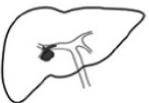
Folgende, in der vorliegenden LL diskutierten Studien zu zugelassenen AM werden ebenso in anderen innerhalb der Evidenzsynopse aufgeführten SRs und LL behandelt:

- CELESTIAL trial in Bakouny Z et al., 2019 [3] und NCCN, 2019 [13].
- RESORCE trial in Bakouny Z et al., 2019 [3], Kim JH et al., 2017 [10] und NCCN, 2019 [13].

Empfehlungen

Table 4. Modified Union for International Cancer Control Stage*

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV A	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
IV B	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

Criteria	T1	T2	T3	T4
(1) Number of tumors: solitary	All three criteria are fulfilled	Two of three criteria are fulfilled	One of three criteria is fulfilled	None of three criteria are fulfilled
(2) Diameter of largest tumor ≤ 2 cm				
(3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vv0, B0				
				

*Adapted from Liver Cancer Study Group of Japan (134, 135). B = bile duct invasion, M = metastasis, N = node, T = tumor, Vp = portal vein invasion, Vv = hepatic vein invasion

Table 5. Child-Pugh Classification

	1	2	3
Albumin, g/dL	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Bilirubin, mg/dL	< 2.0	2.0–3.0	> 3.0
Prothrombin time prolonged, sec	0–4	4–6	> 6
Ascites	None	Slight	Moderate
Encephalopathy, grade	None	1–2	3–4

Class A ≤ 6 points, Class B = 7–9 points, Class C ≥ 10 points.

Table 6. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

*Adapted from Oken, et al. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–655, with permission of Wolters Kluwer Health, Inc. (164). ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Recommendations

1. Regorafenib is recommended for patients with progressive HCC after at least 3 weeks of sorafenib (≥ 400 mg/day) treatment and with Child-Pugh class A and good performance status (ECOG score 0–1) (A1).
2. Nivolumab could be used for patients with progressive HCC after sorafenib or for those intolerant of sorafenib and with Child-Pugh class A and good performance status (ECOG score 0–1) (B2).
3. Cabozantinib is recommended for patients with progressive HCC after one or two systemic therapies including sorafenib and with Child-Pugh class A and good performance status (ECOG score 0–1) (A1).
4. Ramucirumab has shown survival benefit in patients with progressive HCC and serum AFP level ≥ 400 ng/mL after sorafenib treatment or sorafenib-intolerance and with Child-Pugh class A, ECOG score 0–1 (A2).
5. Cytotoxic chemotherapy can be considered for patients with HCC for whom primary or secondary systemic treatments, such as sorafenib, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, cabozantinib, or ramucirumab have failed, or cannot be used, and who still have both good liver function and good performance status (C1).
6. HAIC might be considered for patients with progressive HCC and portal vein invasion for whom systemic therapies, such as sorafenib, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, cabozantinib, or ramucirumab, have failed or cannot be used, and who still have both good liver function and good performance status (C2).

Second-Line Treatment after Failure of First Treatment

The second-line treatment to improve survival in HCC that has recurred after liver resection, liver transplantation, and RFA is very important; however, a prospective comparative study comparing the guidelines and each treatment has not been conducted except for second-line systemic treatment. Nevertheless, in actual clinical practice, the secondline treatment after the first treatment failure of HCC is very common due to the nature of the HCC. Therefore, the current evidence for second-line treatment after first treatment failure is described in this guideline.

Second-Line Therapy after Sorafenib Failure

Sorafenib failure is usually defined as pre-existing disease progression or appearance of a new intrahepatic or extrahepatic lesion during sorafenib treatment, and various patterns of disease progression after sorafenib failure are associated with prognosis (608). In clinical practice, the median duration of sorafenib administration is 12 weeks (523, 609). Long-term administration of sorafenib is often prohibited by disease progression, adverse events, and deterioration of liver function. To develop second-line systemic therapy for HCC patients who stopped sorafenib due to disease progression or adverse events, several phase III clinical trials have been conducted using targeted agents such as brivanib, which inhibits FGF and VEGF (610), everolimus, which is an mTOR inhibitor (611), ramucirumab, which blocks VEGF-2 (612), and tivantinib, which is a nonselective c-Met inhibitor (613). However, all these new agents failed to show improved survival compared with placebo.

Regorafenib

Regorafenib is an oral multikinase inhibitor that blocks the activity of protein kinases involved in angiogenesis, oncogenesis, metastasis, and tumor immunity. Although regorafenib has a similar molecular structure to sorafenib, it has a distinct molecular target profile and had more potent pharmacological activity than sorafenib in preclinical studies (614-616). A international phase III RCT was conducted to validate the efficacy and safety of regorafenib as a secondline therapy for HCC patients with Child-Pugh A function and an ECOG score 0–1 who progressed after sorafenib treatment. Participants tolerated sorafenib (≥ 400 mg/day for ≥ 20 days of last 28 days of treatment), progressed on sorafenib, and had Child-Pugh A liver function. They were randomly assigned to receive regorafenib or placebo in a 2:1 ratio fashion. Regorafenib improved OS with an HR of 0.63 (95% CI, 0.50 to 0.79; $p < 0.0001$); median survival was 10.6 months (95% CI, 9.1 to 12.1 months) for regorafenib versus 7.8 months (95% CI, 6.3 to 8.8 months) for placebo. Based on this result, regorafenib was the first drug to show an improvement in survival as second-line systemic therapy (617). Median PFS by mRECIST was 3.1 months (95% CI, 2.8 to 4.2) with regorafenib and 1.5 months (95% CI, 1.4 to 1.6 months) with placebo ($p < 0.001$). Median TTP by mRECIST was 3.2 months (95% CI, 2.9 to 4.2 months) with regorafenib and 1.5 months (95% CI, 1.4 to 1.6 months) with placebo ($p < 0.001$). The mean duration of regorafenib administration was 5.9 months and that with sorafenib was 3.3 months. Grade 3 or 4 adverse events associated with regorafenib were hypertension (15%), HFSCR (13%), fatigue (9%), and diarrhea (3%) (617).

Nivolumab

Nivolumab, a checkpoint inhibitor, is a fully human IgG4- type, monoclonal inhibitory antibody against PD- 1. As an anti-PD-1 inhibitor, it binds to the PD-1 receptor on the T-cell to restore the suppressed tumor-killing effect. In a phase I/II, open-label, non-comparative, dose escalation and expansion trial of nivolumab, patients with histologically confirmed HCC with or without hepatitis C or B infection were recruited. The patients had compensated liver function (Child-Pugh score ≤ 6 in the dose expansion group, ≤ 7 in the dose escalation group), ECOG score 0–1, and HBV DNA < 100 IU/mL if the etiology was HBV (529). Patients received intravenous nivolumab 0.1 to 10 mg/kg every 2 weeks in the dose-escalation phase and nivolumab 3 mg/kg was administered every 2 weeks in the doseexpansion phase in four cohorts: sorafenib untreated or intolerant patients without viral hepatitis, sorafenib progression patients without viral hepatitis, HCV infected patients, and HBV infected patients. The primary endpoints were safety and tolerability for the escalation phase and OSS for the expansion phase. In a total of 262 treated patients (48 in the dose-escalation phase and 214 in the dose-expansion phase),

the response rate was 20% (95% CI, 15% to 26%) in the dose-expansion phase and 15% (95% CI, 6% to 28%) in the dose-escalation phase. Three patients (6%) had treatment-related SAEs (pemphigoid, adrenal insufficiency, and liver disorder) (529, 530). The U.S. Food and Drug Administration conditionally approved nivolumab as a second-line therapy after sorafenib failure based on the results of a randomized phase I/II trial, and it is also prescribed in Korea. However, the final approval of nivolumab as first-line therapy for HCC needs data from CheckMate-459 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02576509), which is a phase III, multi-institutional, RCT to compare the efficacy and safety of nivolumab.

Cabozantinib

Cabozantinib is an oral, molecular targeted agent which blocks MET, VEGFR-2, and RET. An international phase III RCT was conducted to validate the efficacy and safety of cabozantinib as second- or third-line therapy in patients with advanced HCC who failed sorafenib treatment and had Child-Pugh A liver function and ECOG score 0–1. Enrolled patients had showed progressive diseases in spite of one or two systemic therapies, including sorafenib, prior to participating in the study. The primary endpoint was OS, and the secondary endpoint was PFS and ORR according to RECIST 1.1. Among all the participants, 27% received two systemic therapies, including sorafenib. The median OS in the cabozantinib group was 10.2 months, which was significantly longer than 8.0 months in control group (HR, 0.76; 95% CI, 0.63 to 0.92; $p = 0.0049$). Thus, the clinical trial met the primary endpoint. In subgroup analysis, among patients who experienced sorafenib alone, the median OS in the cabozantinib group was 11.3 months, which was also significantly longer than 7.2 months in the control group (stratified HR, 0.70; 95% CI, 0.55 to 0.88). The median PFS was longer in the cabozantinib group (5.2 months) than in the control group (1.9 months) (HR, 0.44; 95% CI, 0.36 to 0.52; $p < 0.001$), and ORR was also higher in the cabozantinib group than in the control group (4% vs. 0.4%, $p = 0.0086$). The median duration of cabozantinib therapy was 3.8 months. The grade 3 or 4 adverse events were reported in 68% of the patients in the cabozantinib group and in 36% in the placebo group. The most common grade 3 or 4 AEs were HFSR (17%), hypertension (16%), elevation of transaminase levels (12%), fatigue (10%), and diarrhea (10%) (618).

Ramucirumab

Ramucirumab is an intravenous monoclonal antibody targeting VEGFR-2. A phase III RCT (REACH, ClinicalTrials.gov ID: NCT01140347) of ramucirumab as a second-line therapy for patients with advanced HCC who failed sorafenib was conducted. The trial failed to meet the primary endpoint of improvement of OS compared with control (612). However, in a post-hoc subgroup analysis, the OS in patients with a serum AFP level ≥ 400 ng/mL was 7.8 months, which was significantly higher than 4.2 months in the placebo group (HR, 0.67; 95% CI, 0.51 to 0.90). Based on this result, a subsequent phase III RCT of 2:1 assignment to ramucirumab or placebo for patients with high AFP levels (REACH-2, ClinicalTrials.gov ID: NCT02435433) was conducted. Enrolled patients had progressive HCC even after sorafenib or stopped sorafenib due to adverse events. The Child-Pugh class in the patients was A, the ECOG score was 0 to 1, and the serum AFP level was ≥ 400 ng/mL. The primary endpoint of the study was OS. The OS in patients who received 8 mg/kg of ramucirumab every 2 weeks was 8.5 months, which was significantly longer than 7.3 months in the placebo group (HR, 0.71; 95% CI, 0.531 to 0.949; $p = 0.0199$). Thus, the trial met the primary endpoint. The median PFS in the ramucirumab group was 2.8 months, which was also significantly longer than 1.6 months in the control group (HR, 0.452; 95% CI, 0.339 to 0.603; $p < 0.0001$). The DCR in the ramucirumab and control group was 59.9% and 38.9%, respectively ($p = 0.0006$); however, there was no difference in ORR

between the two groups. The median duration of ramucirumab administration was 12 weeks. SAE of any grade and cause were recorded in 35% of participants in the ramucirumab group and 29% in the placebo group. The most common grade 3 or 4 adverse event that were noted in 5% or more of patients was hypertension and hyponatremia (619).

Cytotoxic Chemotherapy and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy

Cytotoxic chemotherapy can be considered for patients with HCC for whom primary or secondary systemic treatments—such as sorafenib, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, cabozantinib, and ramucirumab— have failed, or for patients with progressive HCC for whom systemic treatments cannot be used, but who have good remnant liver function (620-622). Doxorubicin is the most commonly used systemic drug for HCC treatment; however, in most cases, the response rate of patients taking doxorubicin is less than 20% (623-625). Other systemic treatments, including 5-fluorouracil (626), gemcitabine (627, 628), oxaliplatin (629), capecitabine (630), irinotecan (631), octreotide (632, 633), interferon (634), and tamoxifen (635), also failed in demonstrating effectiveness and improving survival rates. Combination chemotherapy has been tested, since single-drug therapy had minimal effects on HCC. FOLFOX (oxaliplatin/ fluorouracil/leucovorin) combination therapy has been studied the most. A multicenter RCT (EACH study) including 317 Asian patients (China [70%], Korea [14%], Thailand [11%], and Taiwan [5%]) compared FOLFOX combination chemotherapy with doxorubicin single-drug therapy. The combination chemotherapy did not significantly extend median survival time, which was the primary outcome measure (6.4 months vs. 2.9 months; $p = 0.07$) or the PFS time (2.9 months vs. 1.77 months; $p < 0.01$). Moreover, the stable disease rate (52.2% vs. 31.6%; $p < 0.001$) was higher compared with doxorubicin single-drug therapy (636). Interestingly, sub-analysis of the results of Chinese patients alone in the EACH study suggested that FOLFOX combination chemotherapy significantly extended survival time compared with doxorubicin single-drug therapy (637). A multicenter retrospective study of 204 patients with progressive HCC evaluated the effectiveness of GEMOX (oxaliplatin/ gemcitabine) combination therapy. The PFS time and OS time were 4.5 months and 11.0 months, respectively (638). Another retrospective study of 40 patients with progressive HCC not responding to sorafenib therapy also evaluated the effectiveness of GEMOX combination chemotherapy as a secondary anticancer therapy. The partial response and stable disease rates in this study were 20% and 46%, respectively. The PFS time was 3.1 months and the median survival time was 8.3 months (639). A meta-analysis of 17 oxaliplatin clinical studies comprising 800 patients revealed that the partial reaction rate was 16%, while the median PFS and median OS were 4.2 months and 9.3 months, respectively (640). Another metaanalysis, which included studies written in Chinese (641), suggested that the partial reaction rate of combination chemotherapy, including oxaliplatin, was 14%, while the median PFS time and median OS time were 4.7 months and 9.5 months, respectively. In most cases, HCC is accompanied by cirrhosis, which affects the absorption and metabolism of anticancer drugs. Therefore, drug-induced toxicity may increase, and often administration of the therapeutic dose becomes impossible (642). Therefore, cytotoxic chemotherapy needs to be used in a limited manner in HCC patients with good systemic condition and liver function. To prevent a decline in the quality of life, less toxic drugs need to be used as per the requirements for each case or dose reduction needs to be considered if the drug has strong toxicity. HAIC is a type of cytotoxic chemotherapy that involves direct injection of the cytotoxic anticancer drugs into the hepatic artery, thus causing fewer adverse systemic reactions, while exposing HCC to high concentrations of anticancer drugs. The most commonly used HAIC drug is 5-fluorouracil, which is used alone or in combination with cisplatin. Studies have shown that the overall response rate in patients with progressive HCC was 3.8%

to 38.5% with a partial response rate of 7% to 81% and a median survival time of 5 to 19.5 months (643-647). A long term (median follow-up period: 28 years) retrospective study conducted in Japan evaluated the outcomes of HAIC treatment in 14246 cases. The 5-year survival rate was 32% and the median survival time was 31 months. Moreover, the results were similar to that of cTACE (647). Factors affecting the poor outcomes of HAIC treatment were the remaining liver function and an increased Child-Pugh score assessed 4 weeks after HAIC treatment (648). There are no reports of a prospective study that directly compared the efficacy of sorafenib with that of HAIC. However, a retrospective study suggested that HAIC resulted in a longer survival time and higher tumor response than sorafenib (648-651), but there was no difference in survival time between the two groups. A sub-analysis of progressive HCC patients with hepatic portal vein invasion also suggested that HAIC produced better results than sorafenib (652). A domestic multicenter retrospective study of progressive HCC patients with main hepatic portal vein invasion compared HAIC and TACE. This study showed that HAIC resulted in higher tumor response and survival rates than TACE (118). A phase II RCT conducted in Japan in a small group of patients with progressive HCC revealed that the sorafenib- HAIC combination chemotherapy group had higher survival rates than the sorafenib single-drug therapy group (653). In contrast, a phase III RCT in 210 patients showed no difference in survival rates between the sorafenib- HAIC combination chemotherapy group and the sorafenib monotherapy group (654).

Referenzen innerhalb der LL

118. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502
523. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625
529. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502
530. Sangro B, Melero I, Yau T, et al. Nivolumab in sorafenibnaive and -experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: CheckMate 040 study. *Proceedings of the 11th Annual Conference of International Liver Cancer Association; 2017 September 15-17; Seoul, Korea*
608. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013;58:2023-2031
609. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:609-617
610. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31:3509-3516
611. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:57-67
612. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870
613. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:682-693
614. Wilhelm SM, Dumas J, Adhane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-255
615. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther* 2013;12:1322-1331
616. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109
617. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66

618. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63
619. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296
620. Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Oncologist* 2013;18:1256-1257
621. Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Gemcitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma pre-treated with sorafenib. *Med Oncol* 2012;29:2793-2799
622. Lee JE, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, You YK, Lee MA. Epirubicin, cisplatin, 5-FU combination chemotherapy in sorafenib-refractory metastatic hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:235-241
623. Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75 mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984;68:487-491
624. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 1984;53:401-405
625. Sciarriano E, Simonetti RG, Le Moli S, Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma: experience with 109 patients. *Cancer* 1985;56:2751-2755
626. Tetef M, Doroshow J, Akman S, et al. 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest* 1995;13:460-463
627. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:750-756
628. Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpaioj S, et al. Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:1865-1869
629. Yen Y, Lim DW, Chung V, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable, metastatic, or recurrent hepatocellular cancer: a California Cancer Consortium Trial. *Am J Clin Oncol* 2008;31:317-322
630. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-586
631. Boige V, Taieb J, Hebbbar M, et al. Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. *Eur J Cancer* 2006;42:456-459
632. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebocontrolled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-691
633. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2009;45:1788-1797
634. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-58
635. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338-4346
636. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, openlabel study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-3508
637. Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study. *Oncologist* 2014;19:1169-1178
638. Zaanan A, Williet N, Hebbbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol* 2013;58:81-88
639. Patrikidou A, Sinapi I, Regnault H, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after failure of anti-angiogenic therapies. *Invest New Drugs* 2014;32:1028-1035
640. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy: a new option in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:488-496
641. Chiu CH, Liu YH, Wang YC, et al. In vitro activity of SecA inhibitors in combination with carbapenems against carbapenem-hydrolysing class D beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3441-3448
642. Thomas MB. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2008;14:123-127
643. Lim TY, Cheong JY, Cho SW, et al. Effect of low dose 5-fluorouracil and cisplatin intra-arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2006;12:65-73
644. Woo HY, Bae SH, Park JY, et al. A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:373-382
645. Hamada A, Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Akeboshi M, Takeda K. Hepatic arterial infusion chemotherapy with use of an implanted port system in patients with advanced hepatocellular carcinoma: prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:835-841
646. Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 Suppl 1:148-153

647. Kudo M, Izumi N, Sakamoto M, et al. Survival analysis over 28 years of 173,378 patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Liver Cancer* 2016;5:190-197
648. Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Beneficial effect of maintaining hepatic reserve during chemotherapy on the outcomes of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2017;6:236-249
649. Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, et al. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015;16:505-512
650. Jeong SW, Jang JY, Lee JE, et al. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy as an alternative to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:164-171
651. Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol* 2015;50:445-454
652. Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med* 2015;4:1214-1223
653. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27:2090-2096
654. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Prospective randomized controlled phase III trial comparing the efficacy of sorafenib versus sorafenib in combination with low-dose cisplatin/fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;64(2 Suppl):S209-S210

Alberta Health Services, 2017 [2].

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Leitlinienorganisation/Fragestellung

GUIDELINE QUESTIONS

What are the goals of therapy and recommendations for the treatment of adult patients with...

- ...very early stage hepatocellular carcinoma?
- ...early stage hepatocellular carcinoma?
- ...intermediate stage hepatocellular carcinoma?
- ...advanced stage hepatocellular carcinoma?
- ...terminal stage hepatocellular carcinoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit teilweise dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren teilweise dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz sind dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

From 1990; Update 2017

It was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's

interpretation of the data. The 2015 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2014 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

Update: This guideline was originally developed in August 2009. This guideline was revised in March 2010, June 2011, October 2013, March 2014, June 2015 and Dec 2017. The 2015 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2014 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

LoE/ GoR

Level	Description of Evidence
1a	Systematic reviews of randomized controlled trials
1b	Individual randomized controlled trials
1c	All or none randomized controlled trials
2a	Systematic reviews of cohort studies
2b	Individual cohort study or low quality randomized controlled trial
2c	Outcomes research
3a	Systematic review of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case series
5	Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, bench research, or "first principles"

Sonstige methodische Hinweise

Der spezifische AFP-Wert ≥ 400 ng/mL erfährt in dieser LL nur eingeschränkt Beachtung. Diese Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3-Leitlinie (siehe „Grundlagen der Leitlinie“). Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz wurde diese Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

„A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Resource Unit Handbook. (<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf>)“

Das Guideline Resource Unit Handbook ist bei Zugriffsversuch am 02.08.2019 nicht unter dem angegebenen Link verfügbar.

Empfehlungen

The recommendations outlined in this guideline apply to adults over the age of 18 years with hepatocellular carcinoma (HCC). Different principles may apply to pediatric patients.

Table 1. Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System.^{7*}

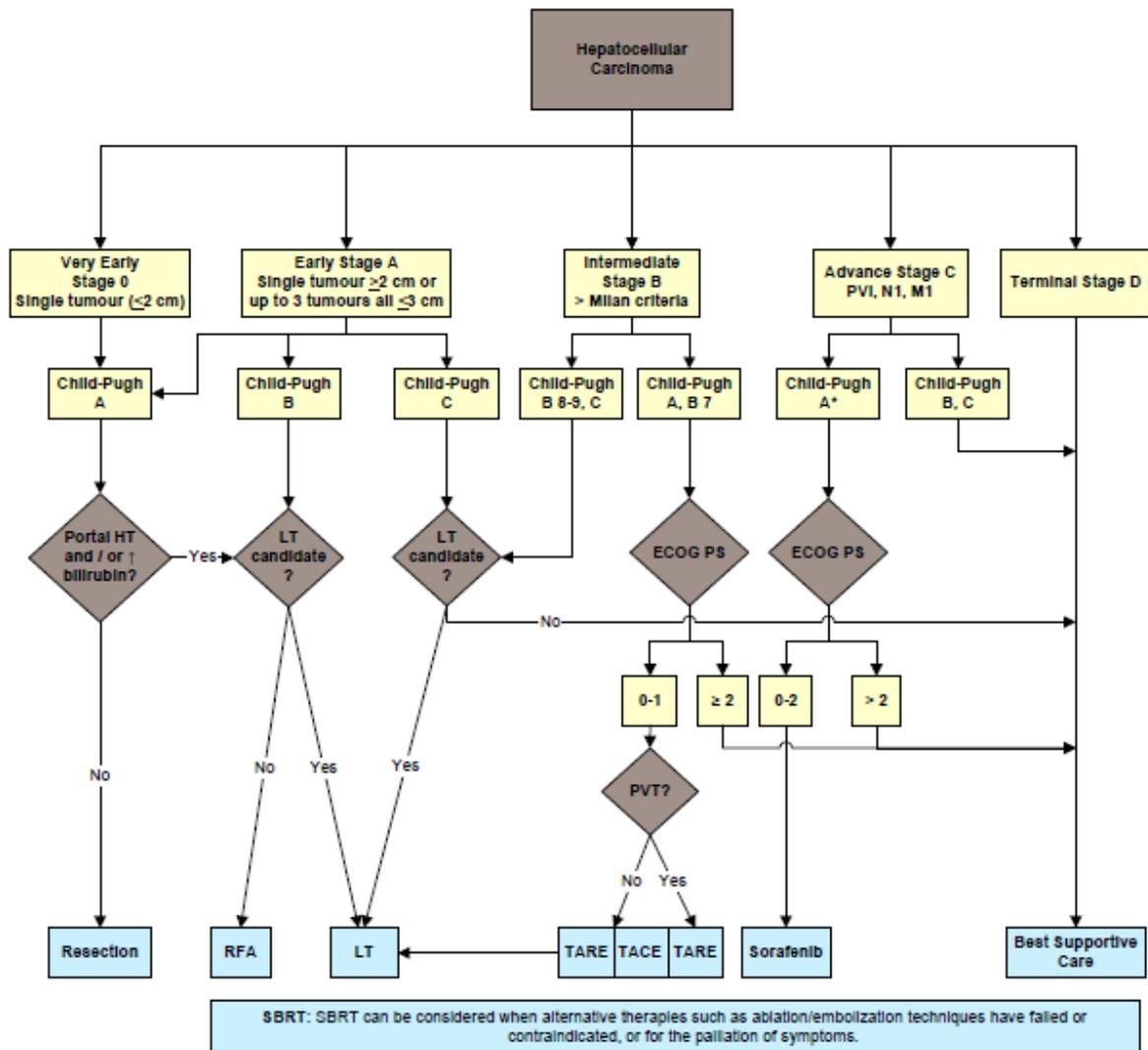
BCLC Stage	Tumour Stage	Child-Pugh Class	ECOG PS	Therapy options recommended by Sherman et al. 2011 ⁷
Very early (0)	Single \leq 2cm	A	0	Resection or Transplantation or RFA
Early (A)	Single \leq 5cm Or up to three all \leq 3cm	A or B	0	
Intermediate (B)	Multinodular	A or B	0	TACE
Advanced (C)	PVI, N1, M1	A or B	1-2	Sorafenib
End-stage (D)**	Any	C	>2	Symptomatic treatment

*This table is adapted from Sherman et al. 2011⁷ Please see Figure 2 for Alberta specific recommendations for the management of HCC

**Patients who are PVI, N1, M1 and Child-Pugh B or C may be treated as end-stage.

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; PS = performance status; PVI = portal vein invasion; N1 = lymph node metastasis; M1 = distant metastasis; PS = Performance Status; RFA = radiofrequency ablation; TACE = transarterial chemoembolization

Figure 2. Algorithm for the Management of HCC According to the Updated AHS Clinical Practice Guidelines (adapted from the Alberta⁶ and Canadian⁷ HCC algorithms).



Abbreviations / Notes: Milan criteria = single HCC ≤ 5 cm or 3 HCC largest ≤ 3 cm; PVI = portal vein invasion; N1 = lymph node metastasis; M1 = metastasis; portal HT = portal hypertension (splenomegaly, esophageal varices, ascites, platelets < 100 or hepatic venous pressure gradient > 10 mmHg); LT candidate = liver transplant candidate = total tumour volume < 115 mm³ AND alphafetoprotein < 400 ng/mL, age < 70 (if age 65-69 no major comorbidities), good social support and appropriate abstinence and rehabilitation if addiction issues; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PVT = portal vein thrombosis (bland); RFA = radiofrequency ablation; LT = liver transplantation; TACE = transarterial chemoembolization; TARE = transarterial radioembolization with yttrium90 microspheres; SBRT = stereotactic body radiotherapy.

* Consider enrollment of patients with Child-Pugh A, B 7 in a clinical trial

Tab. 2 Definitions, Goals, and Recommendations for Management of Hepatocellular Carcinoma

Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma	Patient Requirements: · Good performance status (ECOG 0, 1, or 2). · Well-compensated liver function (Child-Pugh class A).			
	Tumour Requirements: · Disease ineligible for, or that progressed after, surgical or locoregional therapy.			
	Goals: · To maintain or to improve the patient's quality of life (to control or to delay the onset of tumour-related symptoms). · To prolong life, if possible.			
	Recommendations: · First-line treatment: Sorafenib or participation in a clinical trial, ³⁶ if available. · Second-line treatment: participation in a clinical trial, ³⁶ if available.			
Sorafenib 400 mg po BID:				
<ul style="list-style-type: none"> Represents an orally active inhibitor of multiple cell surface tyrosine kinases (e.g.: VEGFR, PDGFR-β, <i>c-kit</i>, <i>FLT3</i>, <i>RET</i>) as well as downstream intracellular kinases (e.g.: <i>Raf</i>) involved in angiogenesis and tumour progression. Delays progression and improves overall survival when compared to placebo in two randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trials: 				
End-Point	SHARP Trial³⁷		Asia-Pacific Trial³⁸	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
Median Survival	10.7 months	7.9 months	6.5 months	4.2 months
	HR 0.69 (CI _{95%} 0.55-0.87) $p < 0.001$		HR 0.68 (CI _{95%} 0.50-0.93) $p < 0.014$	
Time to Progression (Radiologic)	5.5 months	2.8 months	2.8 months	1.4 months
	HR 0.58 (CI _{95%} 0.45-0.74) $p < 0.001$		HR 0.57 (CI _{95%} 0.42-0.79) $p = 0.0005$	
	<ul style="list-style-type: none"> Hypothyroidism develops in 18% of patients within two to four months of starting Sorafenib. Obtain a baseline TSH and then monitor levels every six weeks.³³ Increases the incidence of arterial thromboembolic events (1.4%, RR 3.03, $p = 0.015$).³⁴ 			
	Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)			
	<ul style="list-style-type: none"> There is growing experience with providing ionizing radiotherapy to HCC using very conformal dose distribution, with image guidance and motion management to provide high doses of radiation to the HCC while minimizing exposure to the adjacent liver or other tissues.³⁹ SBRT can provide good local control of HCC range (ranging from 43% to 100% at 1 year) which can depend on factors such as lesion size and number, and the delivered radiation dose. It has been used in patients with portal vein invasion⁴⁰ and to bridge patients to liver transplantation.⁴¹ Patients should be discussed at multidisciplinary rounds. SBRT can be considered when alternative therapies such as ablation/embolization techniques have failed or are contraindicated. Patients can experience worsening of liver function with SBRT⁴⁰ and tolerance to normal liver is the main dose limiting constraint. Most safety evidence is for patients with Child-Pugh class A disease. Evidence is more limited for Child-Pugh class B disease and in practice treatment dose is lowered to reduce the chance of treatment toxicities. Treatment of patients with Child-Pugh class C disease is not recommended as the safety of liver SBRT in this population has not been determined. Continued clinical trials in the use of liver SBRT are recommended. Studies evaluating SBRT in combination with sorafenib are currently underway. Enrollment of patients into clinical trials or investigational protocols should be encouraged. 			
Terminal Stage Hepatocellular Carcinoma	Patient Requirements: · Poor performance status (ECOG > 2). · Decompensated liver function (Child-Pugh class C).			
	Goals: · To maintain or to improve the patient's quality of life (to control tumour-related symptoms).			
	Recommendations: · Best supportive care. · Palliative chemotherapy may adversely affect outcome. ⁴²			

Referenzen innerhalb der LL

33. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 Apr;6(4):219-228.
Level of Evidence: 1a
34. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2280-2285.
36. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 May 21;100(10):698-711.
Level of Evidence: 1a
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):378-390.
Level of Evidence: 1b
38. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan;10(1):25-34.
Level of Evidence: 1b
39. Lo SS, Dawson LA, Kim EY, Mayr NA, Wang JZ, Huang Z, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Discov Med* 2010 May;9(48):404-410 PubMed ID 20515608.
Level of Evidence: 3a
40. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 May 1;31(13):1631-1639 PubMed ID 23547075.
Level of Evidence: 2b
41. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, Guindi M, Fischer S, Ghanekar A, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010 Mar 1;23(3):299-306 PubMed ID 19843294.
Level of Evidence: 4
42. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma--an impossible meta-analysis?. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Feb;12(2):111-126.
Level of Evidence: 1a

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2019) am 11.07.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular]
3	(hepatoma* OR HCC OR hepatocarcinoma* OR (hepatocellular NEXT carcinom*) OR (liver cell carcinoma*)):ti,ab,kw
4	(liver OR hepatic OR hepatocellular OR hepatobiliary):ti
5	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.07.2019

#	Suchfrage
1	liver neoplasms/therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/surgery[mh:noexp] OR liver neoplasms/drug therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/radiotherapy[mh:noexp]
2	carcinoma, hepatocellular/therapy[mh]
3	((hepatocarcinoma*[ti]) OR hepatoma*[ti]) OR HCC[ti]
4	((liver[ti]) OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti]) OR hepatobiliary[ti]
5	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
6	#4 AND #5
7	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
8	(#3 OR #6) AND #7
9	#1 OR #2 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR

	(predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw] AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
11	((#10) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.07.2019

#	Suchfrage
1	liver neoplasms[mh:noexp]
2	carcinoma, hepatocellular[mh]
3	((hepatocarcinoma*[ti]) OR hepatoma*[ti]) OR HCC[ti]
4	((liver[ti]) OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti]) OR hepatobiliary[ti]
5	((((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #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*[ti])
9	(#8) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Abdel-Rahman O, Fouad M.** Second line systemic therapy options for advanced hepatocellular carcinoma; a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(2):165-182.
2. **Alberta Health Services (AHS).** Hepatocellular carcinoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2017. [Zugriff: 11.07.2019]. (Clinical Practice guideline; Band GI 007 Version 7). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>.
3. **Bakouny Z, Assi T, El Rassy E, Nasr F.** Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(4):251-261.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Vom 16. Juli 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-865/2009-07-16-RL-Kh-QS-Protonen-hepato_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) vom 6. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3802/2019-06-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-418_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC): Verlängerung der Gültigkeitsdauer; Vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2391/2015-11-27_QS-Massnahmen_Protonen_hepato-Karzinom_Verlaengerung_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC); Vom 20. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3018/2017-07-20_QS-Massnahmen_Protonen_hepato-Karzinom_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms; Vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2882/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-hepatozellulaeres-Karzinom_BAnz.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC); in der Fassung vom 16. Juli 2009; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009 (S.3326), in Kraft getreten am 1. Januar 2010; zuletzt geändert am 20. Juli 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2017 B2 vom 18. Oktober 2017; in Kraft getreten am 19. Oktober 2017 [online]. 20.07.2017. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1457/QS-Ma%C3%9Fnahmen_Protonen-inop-HCC_2017-07-20_iK-2017-10-19.pdf.
10. **Kim JH, Kim BJ, Jang HJ, Lee J.** Molecular targeted agents as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017;8(60):102321-102327.
11. **Korean Liver Cancer Association (KLCA), National Cancer Center (NCC).** 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol* 2019;20(7):1042-1113.
12. **Li X, Zhang D, Guan S, Ye W, Liu L, Lou L.** Efficacy of anti-VEGF agents in the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Oncotarget* 2017;8(54):93179-93185.
13. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Hepatobiliary Cancers: Version 2.2019 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 11.07.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.